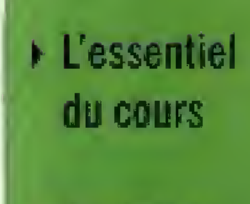
PHARMA 1

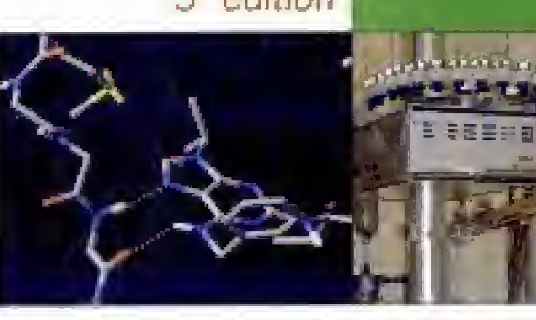
ABRÉGÉS

Chimie organique

H. Galons



3e édition



Chimie organique

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Sciences humaines et sociales, par S. BIMES-ARBUS, Y. LAZORTHES, D. ROUGÉ et coll., Collection *Abrégés PCEM 1*, 2006.

Biochimie génétique, biologie moléculaire, par É. CLAUSER, J. ÉTIENNE, C. HOUSSET, P. ROINGEARD, Collection *Abrégés PCEM 1*, 9e édition, 2006.

Physiologie, par J.-L. ADER, F. CARRÉ, A. T. DINH-XUAN, M. DUCLOS, N. KUBIS, J. MERCIER, F. MION, C. PRÉFAUT, S. ROMAN, Collection *Abrégés PCEM 1*, 2e édition, 2006.

Histologie. Les tissus, par J. POIRIER, M. CATALA, J.-M. ANDRÉ, R. GHERARDI, J.-F. BERNAUDIN, Collection *Abrégés PCEM 1*, 3e édition, 2006.

Embryologie. Développement précoce chez l'humain, par M. CATALA, Collection *Abrégés PCEM 1*, 3e édition, 2006.

Biologie cellulaire, par Marc Maillet, Collection *Abrégés PCEM 1*, 10e édition, 2006.

Chimie analytique – chimie des solutions, par M. BELJEAN-LEYMARIE, J.-P. DUBOST, M. GALLIOT-GUILLEY, Collection *Abrégés Pharma 1*, 2006.

Biomathématiques, par S. BÉNAZETH, M. BONIFACE, I. NICOLIS, V. LASSERRE, C. DEMARQUILLY, M. LEMDANI, Collection *Abrégés Pharma 1*, 3e édition, 2007.

Chimie physique, par Ph. COURRIÈRE, G. BAZIARD, J.-L. STIGLIANI, Collection *Abrégés cours + exos*, 2002.

Évolution de l'organisation animale, par J. BAILENGER, Collection *Abrégés cours* + exos, 2001.

Chimie générale, par G. GERMAIN, R. MARI, D. BURNEL, Collection *Abrégés cours* + exos, 2001.

Probabilités et statistique, par A.-J. VALLERON, Collection *Abrégés cours* + exos, 2001.

Initiation à la connaissance du médicament, par J.-M. AIACHE, S. AIACHE, R. RENOUX, Collection *Abrégés cours* + exos, 2001.

Biophysique. Radiobiologie, radiopathologie, par R. PAULIN, P. GALLE, Collection *Abrégés cours* + exos, 2000.

Anatomie générale, par J.-P. CHEVREL, J.-L. DUMAS, J.-P. GUÉRAUD, J.-B. LÉVY, Collection *Abrégés cours* + exos, 2000.

Dans la collection QCM

Chimie organique, 120 QCM et exercices, par H. GALONS, 2002.

Biologie cellulaire, 300 QCM, par Marc MAILLET, 2002.

Physiologie, 320 QCM, par J.-L. ADER, F. CARRÉ, A. T. DINH-XUAN, M. DUCLOS, N. KUBIS, J. MERCIER, F. MION, C. PRÉFAUT, S. ROMAN, 2004.

Biochimie génétique, biologie moléculaire, 300 QCM et exercices, par É. CLAUSER, S. CONCHON, 2004.

Initiation à la connaissance du médicament, 330 QCM et exercices, par J.-M. AIACHE, E. BEYSSAC, J.-M. CARDOT, 2004.

Chimie générale, 330 QCM et exercices, par G. GERMAIN, 2003.

Anatomie, 265 QCM, Tome 1, par J.-P. CHEVREL, 2002.

Anatomie, 300 QCM, Tome 2, par J.-P. CHEVREL, 2002.

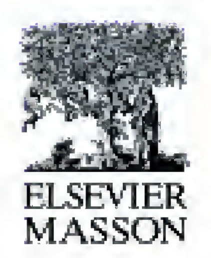
Embryologie, 300 QCM, par M. CATALA, 2002.

Histologie, 300 QCM, par J. POIRIER, M. CATALA, J.-M. ANDRÉ, J.-F. BERNAUDIN et R.K. GHERARDI, 2002.

Chimie organique

Hervé Galons
Professeur de chimie organique
Faculté de pharmacie
Université Paris-Descartes

3[e] édition







Maquette intérieure : Pascal Plottier

ISBN : 978-2-294-07845-3

ELSEVIER MASSON S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins – 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

TABLE DES MATIÈRES

Principales étapes du travail. Application à la chimie organique

La transition entre le lycée et l'université est une étape délicate. Elle l'est plus encore lorsque la première année est sanctionnée par un concours comme dans les études médicales et pharmaceutiques.
Il est évident que la quantité de travail à fournir est importante mais l'élément essentiel est l'organisation du travail personnel.

I. Comprendre le cours

L'assistance au cours est indispensable. L'étudiant ne doit pas simplement se limiter à la prise de notes ou même, comme on le constate parfois, à vérifier que l'enseignant ne s'écarte pas d'un support polycopié ou livre. Au contraire, **l'étudiant doit être actif.** Très concentré, il doit s'efforcer de comprendre et de retranscrire des notes qui intègrent son effort d'assimilation.
Les cours doivent ensuite être retravaillés si possible le jour même.
Au cours du travail, il ne faut pas considérer comme du temps perdu de reprendre des paragraphes déjà étudiés lorsque des éléments ou des termes font défaut.
L'étudiant lorsqu'il avance dans le cours doit sans cesse chercher à établir des relations avec les notions fondamentales abordées au début du cours et les exemples d'utilisations. Il doit aussi relier les mécanismes similaires.

II. Évaluer ses connaissances

Il faut en permanence contrôler le résultat du travail en effectuant des exercices.

III. Les clefs de la chimie organique

L'association d'un nombre relativement limité de concepts simples permet d'expliquer l'ensemble des réactions décrites dans ce livre.

A. Géométrie des molécules : facteurs stériques

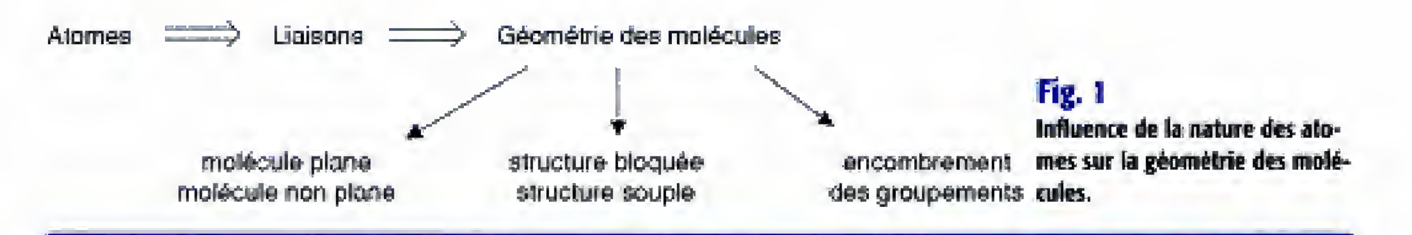


Fig. 1
Influence de la nature des atomes sur la géométrie des molécules.

B. Répartition des charges positives et négatives à l'intérieur des molécules

La notion d'électronégativité et le classement des électronégativités des principaux atomes aura été acquise dans le cours de chimie générale.

IV. Les révisions

Lors des révisions, il faut d'abord reprendre la partie généralité. Même si l'étudiant estime que tel ou tel paragraphe ne peut pas faire directement l'objet d'une question d'examen, il est certainement utile à l'acquisition de la suite. De plus l'étudiant, ayant déjà appris l'ensemble de ses cours, est mieux à même de saisir l'intérêt d'éléments fondamentaux.

L'atome de carbone et ses liaisons



I. Rappel sur la structure électronique de l'atome

Les atomes sont constitués d'un noyau autour duquel sont disposés des électrons. Le noyau renferme des protons et des neutrons. Le nombre de masse A est égal à la somme du nombre de protons et de neutrons.
Le nombre Z désigne le nombre de protons qui est égal au nombre d'électrons. Des atomes qui diffèrent par A mais qui ont le même Z sont des isotopes. Ex. : isotopes de l'élément hydrogène : ${}^{1}_{1}H$; deutérium : ${}^{2}_{1}H$; tritium : ${}^{3}_{1}H$.

> La structure électronique détermine le mode d'assemblage des atomes au sein des molécules.

A. Niveaux d'énergie des électrons

Les électrons sont répartis en différents niveaux d'énergie. Cette répartition est exprimée par les quatre nombres quantiques.
Le nombre quantique principal, **n** exprime la division en couches. **n** est un entier positif, (n = 1 : couche K) correspond à la couche de plus basse énergie.
Les couches sont divisées en sous-couches désignées par ℓ, **nombre quantique secondaire**. Le nombre quantique secondaire peut prendre **n** valeurs : $\ell = 0, 1, 2, 3$, ce qui correspond aux sous-couches s, p, d, f. Ainsi la couche K ne comporte qu'une seule sous-couche car n = 1.
On peut représenter les niveaux d'énergie successifs en utilisant un diagramme qui comporte l'énergie en ordonnée.
L'énergie des électrons est de plus quantifiée par **le nombre quantique magnétique m**. Il prend $2\ell + 1$ valeurs entières symétriques par rapport à 0.
Le **nombre quantique de spin s** prend 2 valeurs (+1/2, – 1/2).

> Les trois premiers nombres quantiques (n, ℓ et m) définissent une case quantique. Le nombre maximum d'électrons contenus dans une case quantique est deux. Lorsque deux électrons sont présents dans une même case quantique, ils diffèrent par leur nombre quantique de spins. Les électrons occupent d'abord les niveaux d'énergie inférieurs. Les sous-couches sont également remplies par ordre d'énergie croissante.

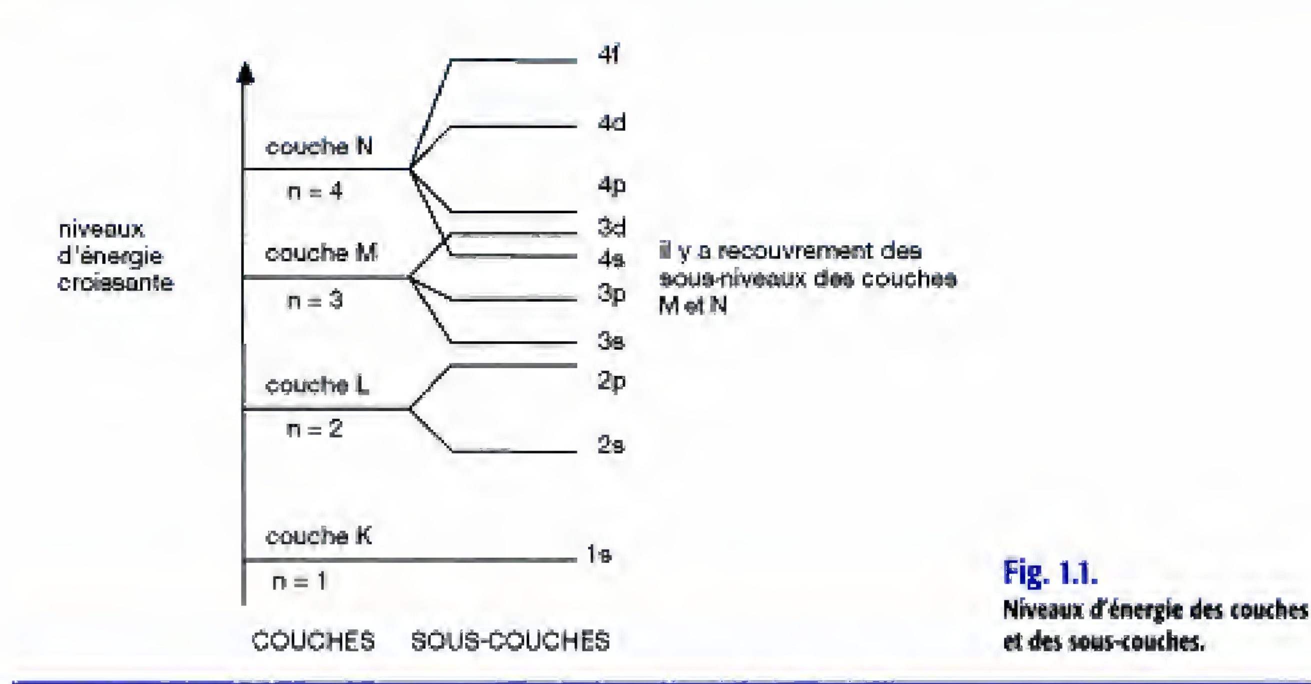


Fig. 1.1.
Niveaux d'énergie des couches et des sous-couches.

À l'intérieur d'une case quantique, les électrons sont d'abord célibataires puis appariés de spins opposés.

B. Exemples de structures électroniques

On utilise la représentation par les cases quantiques mais également par la formule électronique de l'atome. Dans l'écriture de la formule électronique, on indique d'abord le numéro de la couche (nombre quantique principal) qui précède le nom de la sous-couche (s, p, d, f...), le nombre d'électrons présents dans la sous-couche étant écrit en exposant.

Tableau 1.1

Formules électroniques	Représentation par les cases quantiques		
H : 1s	↑		| | |
Hé : $1s^2$	↑↓		| | |
N : $1s^2$, $2s^2$, $2p^3$	↑↓	↑↓	↑ | ↑ | ↑
F : $1s^2$, $2s^2$, $2p^5$	↑↓	↑↓	↑↓ | ↑↓ | ↑
Né : $1s^2$, $2s^2$, $2p^6$	↑↓	↑↓	↑↓ | ↑↓ | ↑↓

En fait, nous verrons plus loin que les structures électroniques des atomes sont modifiées en fonction des éléments liés à ces atomes.

C. Orbitales atomiques

À chaque case quantique correspond une orbitale. Il s'agit d'un élément de volume où la probabilité de présence de l'électron est de 95 %. La forme est caractéristique de la sous-couche. Les orbitales sont les représentations graphiques des fonctions mathématiques solutions de l'équation de Schrödinger.

Les orbitales s sont des sphères centrées sur le noyau.
Chaque orbitale p est formée de deux sphères tangentes au niveau du noyau où la probabilité de présence des électrons est nulle. Les deux lobes peuvent être pyriformes en fonction du mode de calcul.

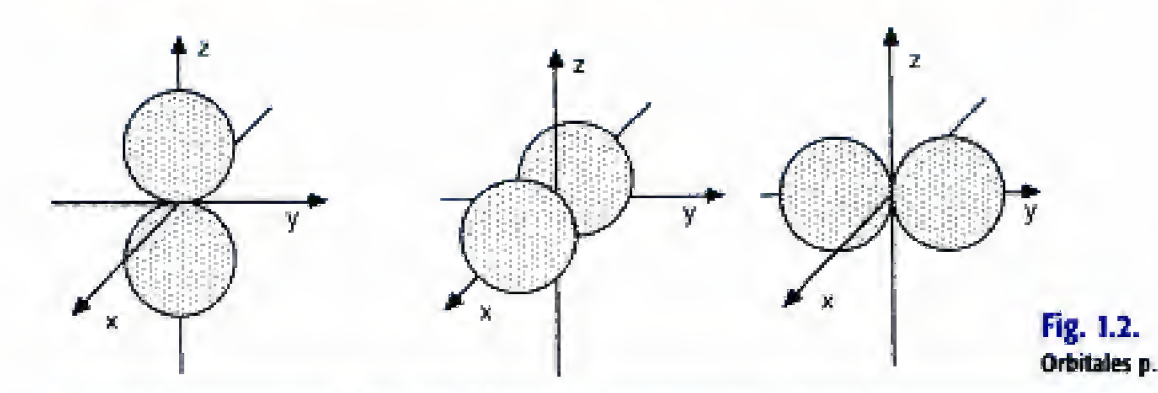


Fig. 1.2.
Orbitales p.

Dans les orbitales p, la fonction mathématique qui correspond aux orbitales change de signe au niveau du noyau.
Si la forme des orbitales dépend de la sous-couche, la taille dépend de la couche.
Exemple pour les orbitales s :

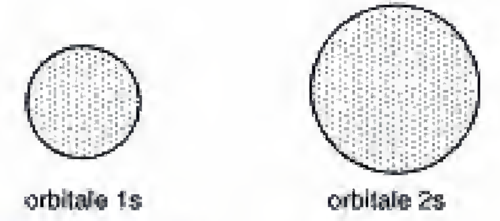


Fig. 1.3.
Comparaison de la taille des orbitales 1s et 2s.

II. Liaisons

Au sein d'une molécule, les atomes sont réunis par des liaisons. La formation d'une liaison implique deux électrons. Le nombre de liaison que peut former un élément est la valence de cet élément. Dans des cas simples, la valence est égale au nombre d'électrons célibataires. Ex. : H est monovalent, O est divalent, N est trivalent. Les éléments dont la couche électronique externe est saturée ne peuvent pas former de liaisons.
Le type de liaison dépend de l'électronégativité des éléments.

A. Liaison ionique

Elle relie deux atomes d'électronégativité très différente donc éloignés dans la classification périodique. Les deux électrons de liaison sont accaparés par l'atome le plus électronégatif.
Ex. : NaCl.

B. Liaison covalente

C'est la liaison la plus courante dans les composés organiques. La théorie des orbitales moléculaires (OM) a permis le calcul des caractéristiques des liaisons formées à partir des orbitales atomiques.

1. Principe simplifié de la théorie des OM

Pour décrire les OM, on utilise la méthode de combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO). Les fonctions représentant les orbitales moléculaires sont obtenues par addition ou par soustraction des fonctions correspondant à chaque orbitale atomique.

À partir de n orbitales atomiques (OA), on obtient n orbitales moléculaires.

$$nOA \rightarrow nOM$$

2. OM formées par recouvrement de 2 orbitales s

Ainsi à partir des orbitales 1s de deux atomes d'hydrogène, on va former deux orbitales moléculaires : une *orbitale moléculaire liante* d'énergie plus basse que le système de départ, notée σ, et *une orbitale moléculaire antiliante*, notée σ^*, d'énergie plus élevée que le système de départ.

> Lorsque deux électrons appariés sont présents dans une OM liante, et que l'orbitale antiliante est vide, il y a liaison entre les atomes. La présence d'électrons dans l'orbitale antiliante entraîne la rupture de la liaison.

Les termes σ et σ^* proviennent du fait que l'élément de symétrie de ces orbitales est un axe (σ) : droite qui joint les deux noyaux des atomes. Le recouvrement des orbitales atomiques s'effectue donc suivant cet axe.

L'orbitale liante correspond à l'addition des fonctions représentant chaque OA. L'orbitale antiliante correspond à la soustraction des fonctions représentant chaque OA.

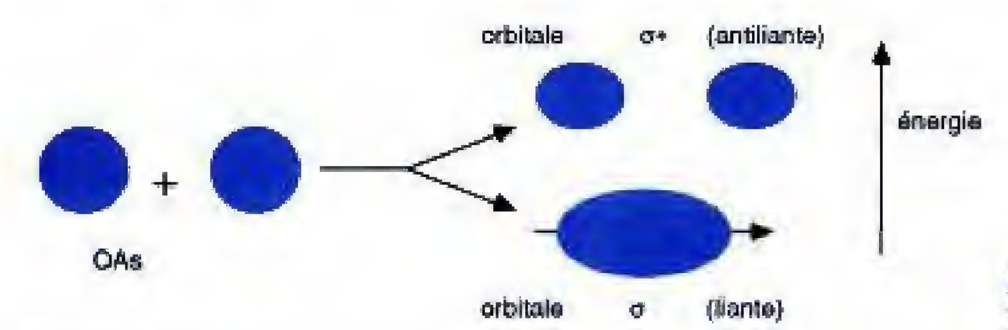


Fig. 1.4.
Orbitales moléculaires σ.

3. OM formées par recouvrement de 2 orbitales p

À partir de deux OAp, on forme deux OM :

– OM liante notée π dont l'énergie est inférieure à celle du système des 2 OAp.

– OM antiliante notée π^* d'énergie supérieure.

Le recouvrement des orbitales atomiques est latéral ; les deux axes de ces orbitales p sont parallèles.

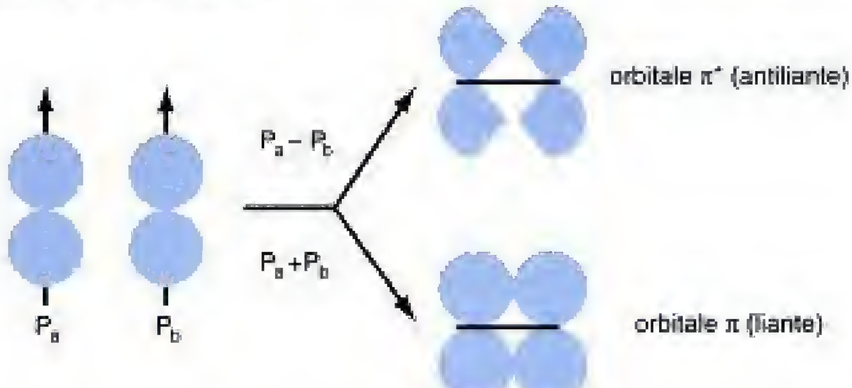


Fig. 1.5.
Orbitales moléculaires π.

III. Les liaisons des molécules carbonées

A. Formule électronique

Pour le carbone, Z = 6, ce qui correspond à la formule électronique :
$1s^2$, $2s^2$, $2p^2$.
La structure électronique individualise deux électrons périphériques. Le carbone devrait donc pouvoir former deux liaisons. Or, le carbone est pratiquement toujours tétravalent.

B. Hybridation des orbitales. Différents états d'hybridation du carbone

L'hybridation des orbitales du carbone permet d'expliquer la tétravalence du carbone et la géométrie des molécules carbonées. L'hybridation ne concerne que la couche électronique externe du carbone. Elle implique d'abord la *promotion* d'un électron de l'orbitale 2s dans l'orbitale $2p_z$.



Fig. 1.6.
Aspect des orbitales hybrides.

L'hybridation est la réorganisation de n orbitales atomiques pour former n orbitales atomiques hybrides identiques.
Trois hybridations sont possibles pour l'atome de carbone. Toutes les orbitales hybrides du carbone comporteront deux lobes : un grand et un petit. Les couches de basses énergies ne sont pas affectées par l'hybridation.

C. Hybridation sp^3 (tétragonale)

Ce type d'hybridation met en jeu les quatre orbitales de la couche externe.
À partir de 1s et de 3p, il se forme quatre orbitales hybrides sp^3.

$$1s + 3p \rightarrow 4sp^3$$

Les quatre orbitales hybrides sont identiques. Elles forment entre elles des angles de 109,5°. Leurs axes partant du noyau sont dirigés vers les sommets d'un tétraèdre régulier. Lorsque d'un point on trace quatre droites faisant entre elles l'angle le plus grand possible, on mesure un angle de 109,5°.

D. Exemple de carbone hybridé sp^3 : le méthane

Les quatre liaisons formées sont des simples liaisons identiques, formant des angles de 109,5°. Comme le recouvrement des orbitales est axial, il s'agit de liaison σ. On représente chaque liaison par un trait. La liaison σ entre deux carbones permet la rotation de chaque carbone l'un par rapport à l'autre (voir le chapitre 3 « Conformations »).

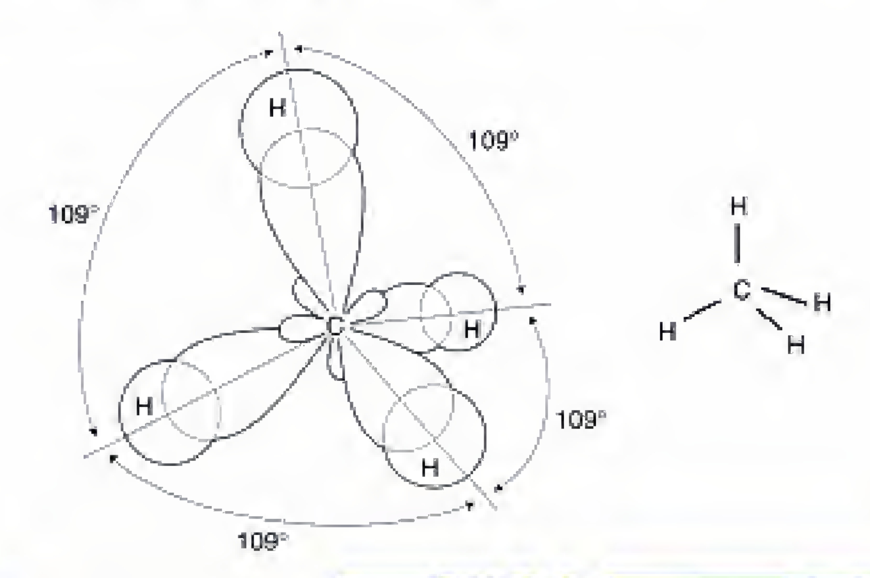


Fig. 1.7.
Représentation du méthane.

E. Hybridation sp^2 (trigonale)

À partir de 1s et de 2p, il se forme trois orbitales hybrides sp^2 :

$$1s + 2p \rightarrow 3sp^2$$

Il reste donc une orbitale p non hybridée qui est inchangée. Les trois orbitales hybrides sont coplanaires. Elles forment entre elles des angles de 120°. L'axe de l'orbitale p non hybridée est perpendiculaire au plan des orbitales hybrides.

F. Exemple de carbone hybridé sp^2 : l'éthylène

Les orbitales hybridées sp^2 vont former par recouvrement axial une liaison σ entre les deux carbones. De même, il se forme une liaison σ entre les carbones et chacun des hydrogènes.
Les deux orbitales p non hybridées vont former, par recouvrement latéral, une orbitale π. Le plan des électrons π est perpendiculaire à celui de la molécule.
Il existe donc deux liaisons (une double liaison) entre les atomes de carbone : une σ et une π.

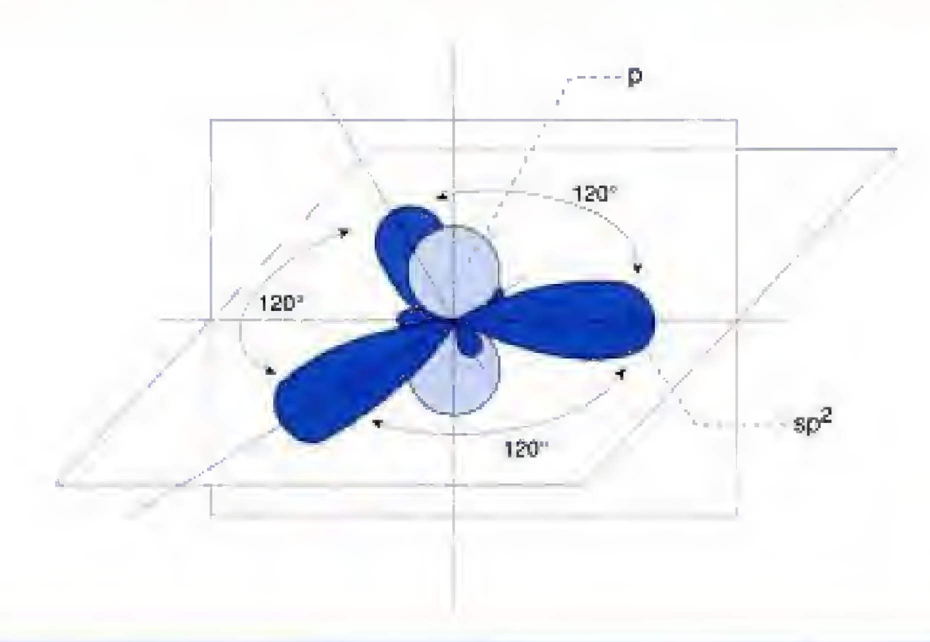


Fig. 1.8. Le carbone sp^2. Orbitales hybrides sp^2 (bleu foncé) et orbitale p non hybridée (bleu clair).

La molécule est plane et les angles des liaisons sont de 120°. La double liaison ne permet pas la rotation d'un carbone par rapport à l'autre.

Dans l'écriture courante de l'éthylène (et plus généralement des molécules ayant des liaisons multiples), on représentera les liaisons σ et π de la même façon par un trait. Mais il ne faut pas oublier que ces deux liaisons sont très différentes.

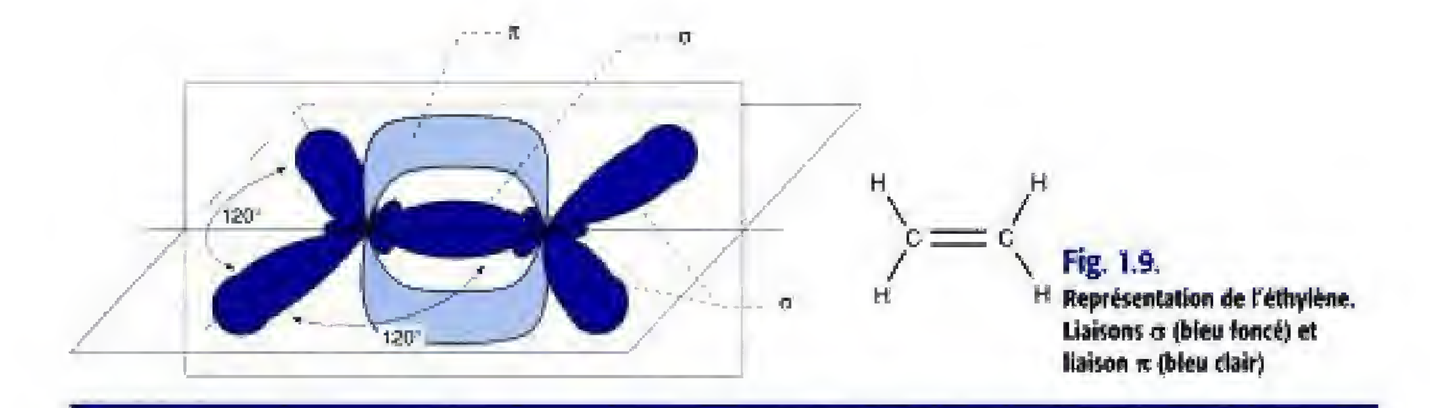


Fig. 1.9. Représentation de l'éthylène. Liaisons σ (bleu foncé) et liaison π (bleu clair)

G. Hybridation sp (digonale)

À partir de 1s et de 1p, il se forme deux orbitales hybrides sp.

$1s + 1p \rightarrow 2\ sp$

Il reste donc deux orbitales p non hybridées. Les deux orbitales hybrides sp sont alignées (leurs axes forment des angles de 180°). Les deux orbitales p non hybridées sont perpendiculaires entre elles et à l'axe des orbitales hybrides.

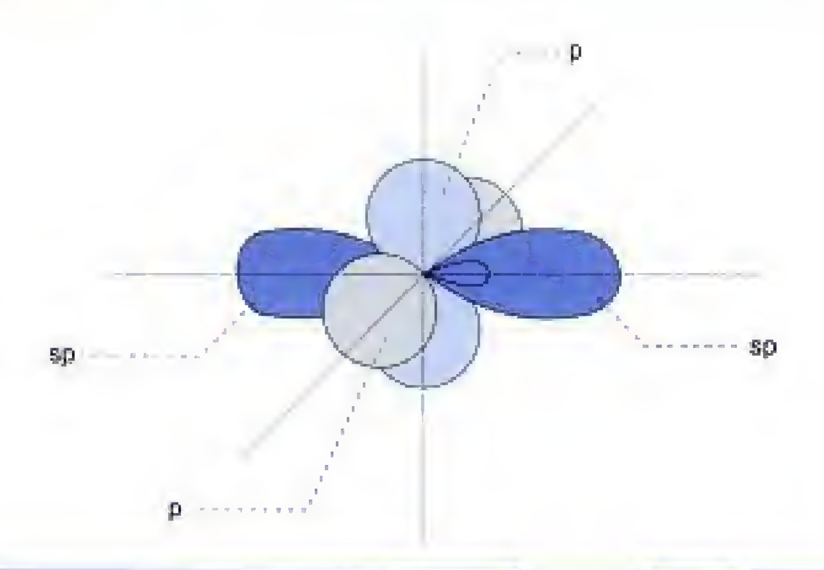


Fig. 1.10.
Le carbone sp.

H. Exemple de carbone hybridé sp : l'acétylène

Deux orbitales hybrides sp forment par recouvrement axial une liaison σ entre les deux carbones. Les deux autres forment également des liaisons σ entre chaque carbone et un hydrogène. Les orbitales p non hybridées se recouvrent pour donner des liaisons π. Les deux carbones sont ainsi triplement liés. Là encore, dans l'écriture courante, ces trois liaisons bien qu'ayant un comportement très différent, seront représentées par des traits identiques.

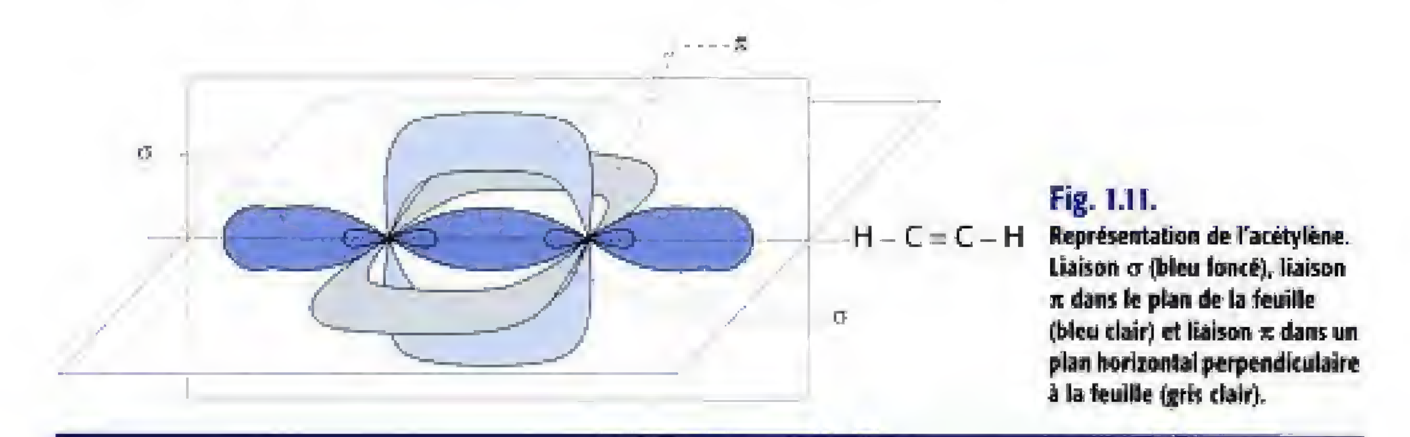


Fig. 1.11.
Représentation de l'acétylène. Liaison σ (bleu foncé), liaison π dans le plan de la feuille (bleu clair) et liaison π dans un plan horizontal perpendiculaire à la feuille (gris clair).

Les quatre atomes de la molécule d'acétylène sont alignés.

IV. Longueurs des liaisons

Les liaisons formées à partir d'orbitales hybrides seront d'autant plus courtes que le caractère s de ces orbitales hybrides sera plus élevé ; ceci est dû au à la forme sphérique des orbitales s.

A. Pourcentage de caractère s des orbitales hybrides

orbitale	caractère s en %
orbitales hybridées sp^3	25
orbitales hybridées sp^2	33
orbitales hybridées sp	50

Les liaisons mettant en jeu des orbitales hybridées sp seront donc plus courtes que celles impliquant des orbitales hybridées sp^2, elles-mêmes plus courtes que celles formées à partir d'orbitales hybridées sp^3.

H H
H–C–C–H
H H

distance ($Csp^3 - Csp^3$) = 1,54 Å
distance ($Csp^3 - H$) = 1,11 Å

H H
C=C
H H

distance ($Csp^2 - Csp^2$) = 1,34 Å
distance ($Csp^2 - H$) = 1,10 Å

H–C≡C–H

distance (Csp – Csp) = 1,20 Å
distance (Csp – H) = 1,08 Å

H_3C H
C=C
H H

distance ($Csp^3 - Csp^2$) = 1,50 Å

Fig. 1.12.
Exemples : les longueurs sont données en Å (1 Å = 10^{-10} m).

B. Remarque importante

L'état d'hybridation a deux types de conséquences :
– aspect stérique : l'hybridation détermine la géométrie des molécules ;
– aspects électroniques : l'électronégativité des éléments est modifiée par l'hybridation; elle augmente dans l'ordre : $sp^3 < sp^2 < sp$. Ainsi le carbone hybridé sp a une électronégativité comparable à celle du chlore.

V. Hybridation des orbitales de l'atome d'oxygène et d'azote

A. Hybridation des orbitales de l'atome d'oxygène

Selon les atomes auxquels ils sont liés, l'oxygène sera hybridé sp^3 ou sp^2.

1. Hybridation sp^3

L'hybridation implique la réorganisation d'une orbitale 2s avec trois orbitales 2p qui conduit à quatre orbitales sp^3.
À la différence du carbone, les quatre orbitales hybrides sp^3 telles qu'elles existent dans la molécule d'eau ne sont pas tout à fait identiques (l'angle des liaisons OH est de 104 °).

En effet, deux de ces orbitales ne servent pas à former des liaisons mais contiennent des doublets d'électrons appariés. En conséquence, les angles entre les orbitales ne sont pas tous identiques. Les doublets d'électrons appariés sont souvent représentés par un tiret.

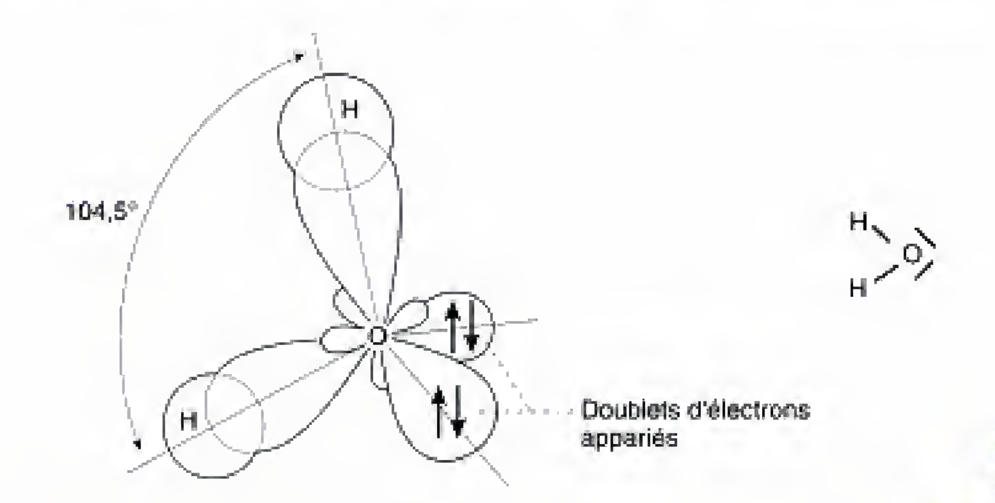


Fig. 1.13.
Représentation de l'eau.

2. Hybridation sp^2

Elle implique la réorganisation d'une orbitale 2s avec deux orbitales 2p, conduisant à trois orbitales sp^2. Il reste donc une orbitale p non hybridée. Dans le groupement C=O, présent par exemple dans les cétones, le doublet est contenu dans l'une des orbitales hybrides, l'orbitale p non hybridée sert à former les orbitales π (liante et antiliante).

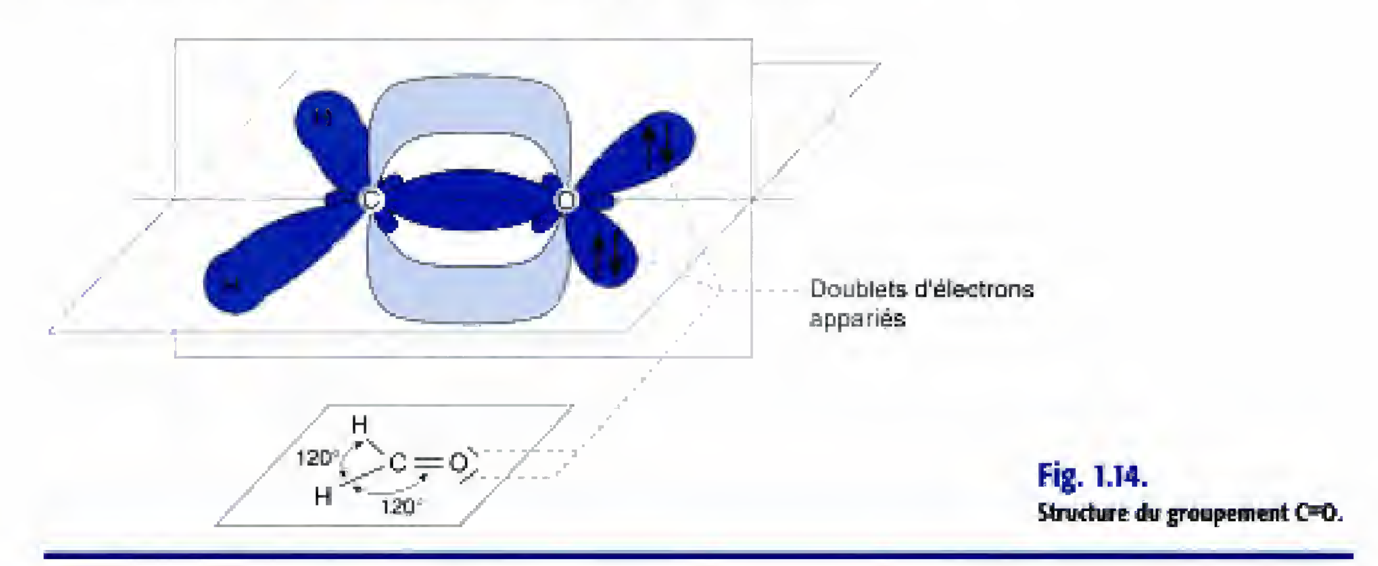


Fig. 1.14.
Structure du groupement C=O.

B. Hybridation des orbitales de l'atome d'azote

L'atome d'azote peut être hybridé sp^3, sp^2, sp selon les atomes avec lesquels il est combiné.

1. Hybridation sp^3

Cette hybridation conduit à quatre orbitales sp^3 dont l'une contient un doublet d'électron apparié.

Les angles des liaisons sont de 106°.

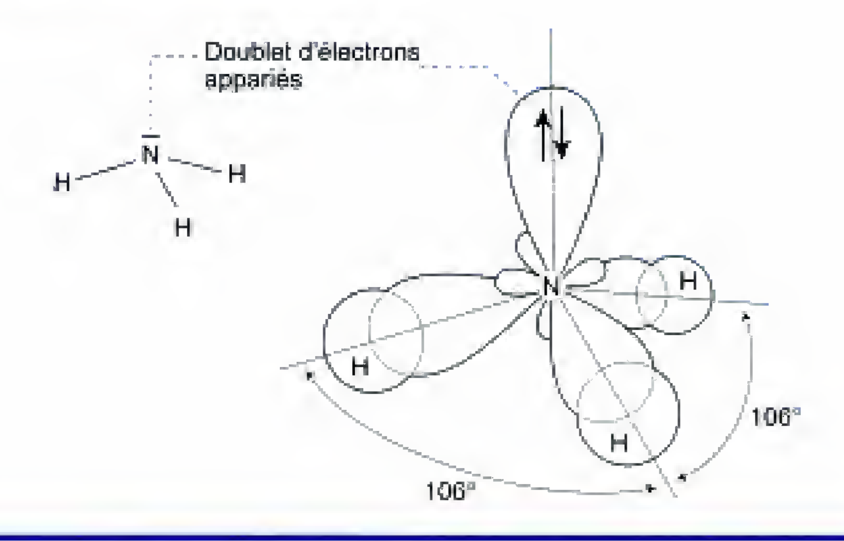


Fig. 1.15.
Représentation de l'ammoniac.

2. Hybridation sp²

Cette hybridation conduit à trois orbitales hybrides et à une orbitale p non hybridée.

Selon les molécules, le doublet d'électrons appariés est dans une orbitale hybride sp^2 ou dans l'orbitale p non hybridée.

Dans le cas des imines, le doublet est dans une orbitale hybridée sp^2. La géométrie des imines est la même que celle des éthyléniques.

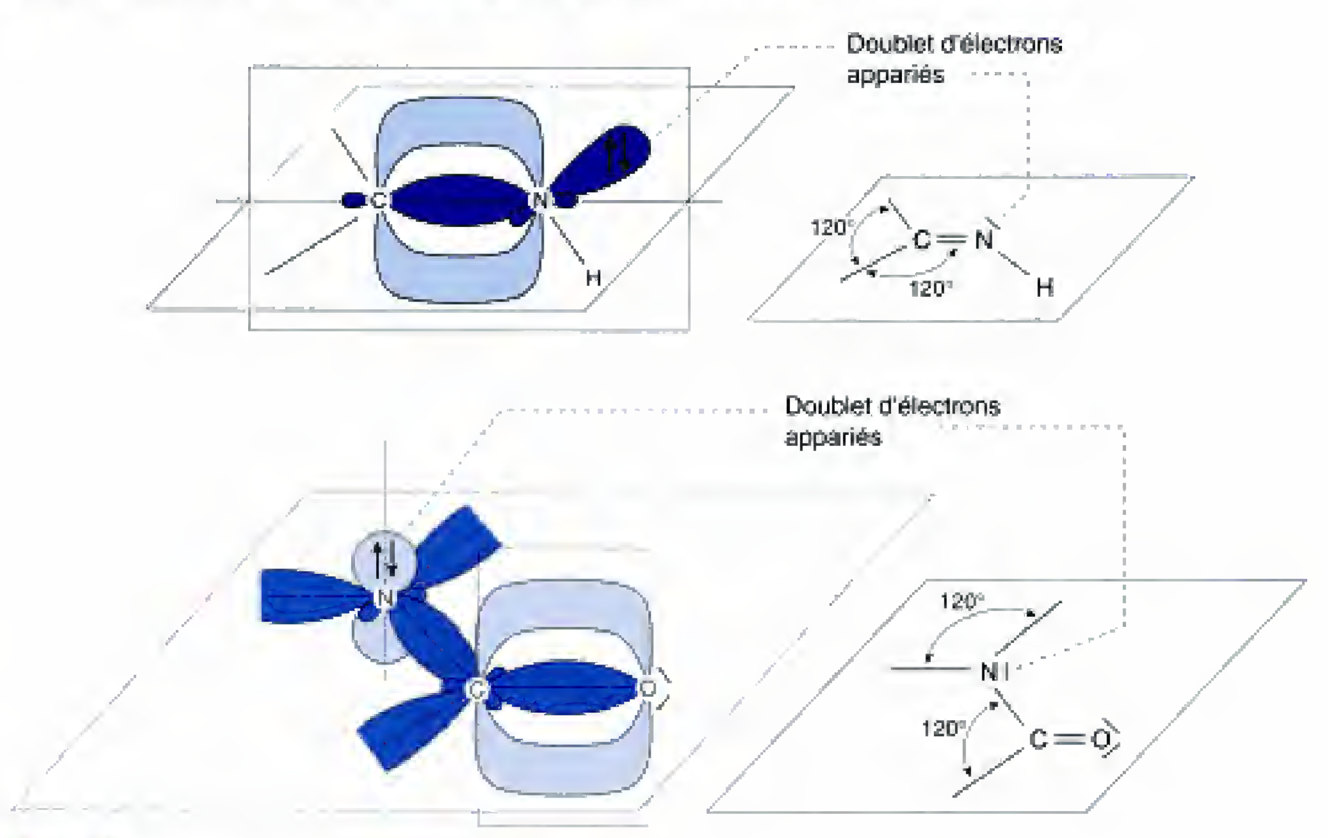


Fig. 1.16.
Comparaison de la géométrie des amides et des imines.

En revanche, dans le cas des amides, le doublet d'électrons appariés est présent dans l'orbitale p non hybridée.

3. Hybridation sp

L'hybridation d'une orbitale 2s avec une orbitale 2p conduit à deux orbitales hybridés sp.
Deux orbitales p ne sont pas hybridées.
Ce type d'hybridation concerne les nitriles. Le doublet d'électron apparié est dans l'orbitale hybride sp.
Les doublets d'électrons appariés jouent un rôle important dans la réactivité des molécules contenant de l'oxygène ou de l'azote.

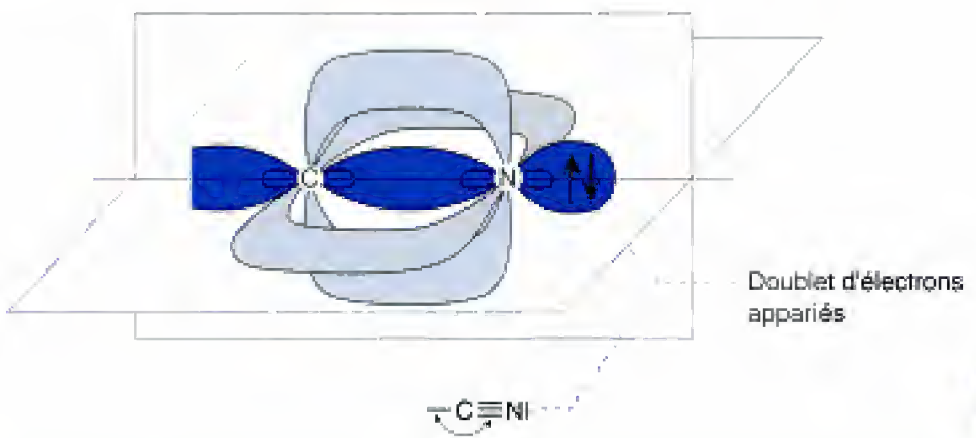


Fig. 1.17. **Représentation du groupement C N.**

POINTS CLÉS

- La géométrie des molécules est déterminée par l'état d'hybridation des orbitales.
- Les atomes hybridés sp^3 comportent quatre orbitales hybrides identiques; les angles de liaisons sont d'environ 109°. Le méthane, construit sur un carbone hybridé sp^3, est tétraédrique.
- Les atomes hybridés sp^2 possèdent trois orbitales sp^2 identiques faisant des angles de 120°; il en résulte que les molécules, telles que l'éthylène, construites autour d'atomes hybridés sp^2 sont planes.
- Les deux orbitales hybrides des atomes hybridés sp forment un angle de 180°. Une telle hybridation est présente dans l'acétylène ou les groupements nitriles.
- L'électronégativité des atomes varie selon l'hybridation. Le carbone sp est ainsi plus électronégatif que le même élément hybridé sp^2, lui-même plus électronégatif que le carbone sp^3.

ENTRAÎNEMENT

L'isocyanate de méthyle a pour formule : CH_3-NCO.

Représentez par un trait les liaisons σ et intégralement les orbitales liantes π et les orbitales qui contiennent les doublets d'électrons.

Quel est l'état d'hybridation des différents atomes ?

Nomenclature et représentation spatiale des molécules

2

I. Règles générales de nomenclature
II. Représentation spatiale des molécules organiques

On distingue généralement deux types d'éléments dans une molécule : la *fonction* chimique et le *squelette carboné*. Lors de l'écriture des réactions, on remplace souvent tout ou partie du squelette par la lettre R (pour radical ou reste). Ainsi, les alcools qui possèdent un groupement OH sur un carbone sp^3 sont souvent désignés par le terme général R-OH.
La formule brute d'une molécule indique la nature et le nombre des atomes qui la compose. Des molécules différentes qui possèdent la même formule brute sont des isomères.

> Des isomères possèdent les mêmes formules brutes mais diffèrent par la position de leurs atomes. Il existe plusieurs types d'isomérie :
> – Les isomères de constitution diffèrent par la nature de leurs fonctions.
> – Les isomères de position possèdent la même fonction mais diffèrent par l'enchaînement de leurs atomes (forme de la chaîne, position de la fonction sur la chaîne).
> – Les stéréoisomères feront l'objet d'une étude détaillée (chapitre 4).

Une fonction chimique comprend le plus souvent des hétéroatomes, c'est-à-dire des éléments différents du carbone (O, N, P, S...), mais il existe des fonctions purement carbonées telles que les alcanes, éthyléniques et acétyléniques.
Dans l'écriture courante, on représente souvent une molécule uniquement par les liaisons (simples, doubles ou triples). Attention, lorsque la molécule comporte un hétéroatome, on doit impérativement faire figurer les hydrogènes éventuellement présents sur les hétéroatomes.

I. Règles générales de nomenclature

A. La chaîne de référence et sa numérotation

Il faut d'abord mettre en évidence la *fonction principale* puis la *chaîne de référence*. La chaîne de référence est la chaîne carbonée la plus longue qui contient la fonction principale. Puis les autres groupements sont nommés et leur position sur la chaîne est définie par un *indice*. L'indice est le numéro du carbone de la chaîne de référence portant le groupe-

ment. La numérotation de la chaîne est réalisée à partir d'une extrémité. La *fonction principale* doit posséder *l'indice le plus faible* possible. Si plusieurs fonctions sont présentes, l'extrémité de la chaîne qui porte l'indice 1 est choisie de telle sorte que la somme des indices soit la plus faible possible. Les termes désignant les fonctions sont indiqués dans le tableau selon un ordre de préséance. Les noms des substituants sont écrits par ordre alphabétique. Lorsque les mêmes fonctions sont répétées, on utilise les termes di, tri, tétra, penta. Les substituants complexes sont écrits en utilisant des parenthèses et parfois des parenthèses et des crochets.

B. Nom de la chaîne de référence

Le nombre d'atomes de carbone de la chaîne est indiqué par un préfixe : 1C : méth-, 2C : éth-, 3C : prop-, 4C : but-, 5C : pent-, 6C : hex-, 7C : hept-, 8C : oct-, 9C : non-, 10C : déc-

Pour nommer un groupement, on adjoint le suffixe : -yle. Ex. : méthyle -CH_3.

C. Nomenclatures des composés à fonction purement carbonés

1. Les hydrocarbures saturés, ou alcanes

On ajoute le suffixe *-ane* au préfixe indiquant le nombre de carbones.

Ex. : CH_3- CH_2- CH_2- CH_2- CH_2- CH_3 hexane.

Lorsque la chaîne est ramifiée, la chaîne de référence est alors la chaîne la plus longue. Les ramifications sont nommées comme des substituants. Les noms des substituants sont précédés de l'indice qui indique la position sur la chaîne de référence. Les groupements inclus dans le nom d'une molécule sont écrits sans « e » terminal.

2. Les éthyléniques, ou alcènes

La chaîne de référence doit renfermer l'(les) insaturation(s). La position de l'insaturation sur la chaîne est indiquée par l'indice d'un des carbones de l'insaturation. Le choix de ce carbone est déterminé par la recherche de l'indice le plus faible possible. Ex. : CH_2=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : hex-1-ène.

Lorsque plusieurs insaturations sont présentes, le sens de la numérotation doit conduire à la somme des indices la plus faible possible.

■ *Dans la pratique, plusieurs écritures sont possibles pour des molécules ; ainsi on peut représenter une structure comme l'hexane simplement en écrivant les liaisons C-C. On n'écrit donc pas les liaisons C-H.*

Ne pas oublier que si la molécule présente un hétéroatome, les hydrogènes éventuellement présents sur l'hétéroatome doivent être écrits : exemple de l'éthylamine.

H, N, H ou Et–$\overline{N}H_2$

De même, l'éthanol sera écrit :

$\overline{\underline{O}}$ — H

3. Les acétyléniques, ou alcynes

On utilise le suffixe – *yne*.

CH_3
$H_3C — C \equiv C — C — CH_2 — CH_3$
CH_3

Fig. 2.1.
4,4-diméthylhex-2-yne.

4. Hydrocarbures cycliques

Le nom de la chaîne carbonée est précédé du terme cyclo.

Les molécules aromatiques comme le benzène (et ses dérivés) ont souvent une nomenclature particulière. Ex. : le terme *toluène* est utilisé préférentiellement à méthylbenzène.

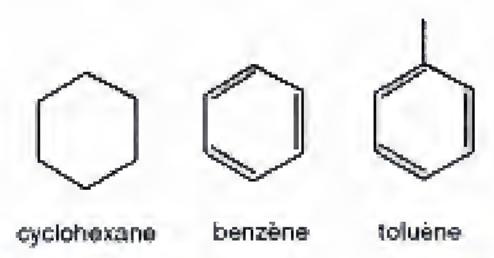


Fig. 2.2. Nomenclature de molécules cycliques et aromatiques.

D. Classement des fonctions par ordre de préséance

Pour les composés plurifonctionnels, la fonction principale est nommée par un suffixe et les fonctions classées ensuite sont nommées par des préfixes.

Lorsque les préfixes et les suffixes sont réunis par un pointillé, ils doivent être utilisés ensemble (ex. : noms des acides).

Nom	Fonction	PréfixeSuffixe
acides carboxyliques	RCOOH	acide .... -oïque
acides sulfoniques	RSO_3H	acide ....-sulfonique
anhydrides d'acides	RCO-O-COR	anhydride........................ -oïque
esters	RCOOR'	-oate de R'
halogénures d'acides	RCOX	halogénure de ....-oyle
amides	$RCONH_2$	-amide
nitriles	RCN	cyano- -nitrile
aldéhydes	RCHO	oxo- -al
cétones	RCOR'	oxo- -one
alcools	ROH	hydroxy- -ol
amines	RNH_2	amino- -ylamine
organométalliques	R-métal	-métal
éthyléniques		-ène
acétyléniques		-yne
halogénures	RX	halogéno- ou halogénure de
éther-oxyde	R-O-R'	R-oxy-R'
nitrés	RNO_2	nitro-
nitrosés	R-N=O	nitroso-
alcanes		-ane

Certaines substances sont nommées par des termes qui échappent aux règles de nomenclature. Les principaux cas seront signalés.
Ainsi l'acide acétique, CH_3COOH, présent dans le vinaigre, n'est jamais nommé acide éthanoïque.

Exemples

De même, le terme propanone n'est pas utilisé pour CH_3COCH_3, qui est dénommé acétone. CH_3CONH_2 sera l'acétamide.

A HO O

B

C CH_3O OH O

A. 5-Hydroxy-6-méthyl-hept-6-èn-3-one

La fonction principale est une fonction cétone (la fonction cétone est placée plus haut dans le tableau que la fonction alcool) ⇒ suffixe **one**. La fonction alcool n'est pas la fonction principale ⇒ préfixe **hydroxy**. La chaîne la plus longue est à 7 carbones ⇒ **hept**, elle est insaturée ⇒ **èn** et porte un substituant **méthyle**.

B. 4-(2-butyl)-3-éthyl-hex-1-en-5-yne.

La chaîne principale comporte les fonctions principales. Dans cet exemple, elle ne correspond pas à la chaîne la plus longue. Il s'agit d'un cas particulier : bien que la fonction acétylénique soit plus bas dans le tableau, on a l'habitude de considérer ces molécules comme des énynes.

C. Acide 2-(3-méthyloxyphényl)propanoïque, ou : acide 2-(3-méthoxyphényl)propanoïque.

II. Représentation spatiale des molécules organiques

Les molécules organiques ne sont en général pas planes. On dispose de trois modes principaux de représentation de la structure tridimensionnelle des molécules organiques.

A. Représentation par différenciation des liaisons

Chaque liaison est représentée différemment selon sa disposition dans l'espace :

Les liaisons *dans le plan* (du tableau ou de la feuille de papier) sont représentées par un *trait simple*. Ex. : liaisons C-a et C-d.

Les liaisons en *avant du plan* sont représentées par un *trait épaissi*. Ex. : liaison C-b.

Les liaisons dirigées vers *l'arrière du plan* sont représentées par un *trait pointillé*. Ex. : liaison C-c.

a C c d b

ou

a C c d b

Fig. 2.3. Représentations par différenciations des liaisons.

B. Perspectives

La molécule est observée selon une incidence de 45°. Il existe plusieurs variantes de cette représentation qui peut être renforcée par la différenciation des liaisons.

Fig. 2.4. **Représentation perspective de l'éthane.**

C. Projections planes

Les molécules sont projetées dans le plan du tableau selon un ensemble de règles.

1. Projection de Newman

La molécule est observée dans l'axe d'une liaison C_1-C_2 disposée perpendiculairement au plan du tableau.

– Le carbone C_1 est représenté par un point les liaisons de ce premier carbone à ses substituants autres que C_2 (dans les exemples ci-dessous les trois hydrogènes) sont représentées intégralement par un trait simple.

– Le carbone C_2 (le plus éloigné de l'œil de l'observateur) est représenté par un cercle. Ce cercle masque partiellement les liaisons de ce deuxième carbone à ses substituants.

Si les substituants du second carbone sont éclipsés par ceux du premier, on décale tous les substituants du second carbone d'un petit *angle de même signe*.

Fig. 2.5. **Représentation de Newman.**

2. Projection de Fischer

– La molécule est en conformation éclipsée (voir chapitre suivant).

– La chaîne la plus longue est disposée verticalement avec le carbone d'indice le plus petit en haut.

– Les carbones de la chaîne la plus longue ne sont pas représentés ; seules figurent leurs liaisons.
– Les substituants horizontaux sont dirigés vers l'avant. Les substituants verticaux sont orientés en arrière du plan.

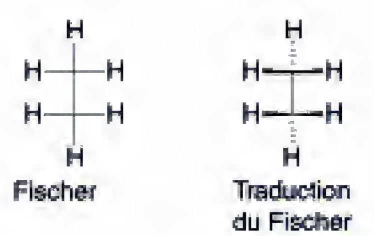


Fig. 2.6.
Représentation de Fischer : il ne faut pas confondre la représentation de Fischer à gauche avec sa traduction en différenciation des liaisons à droite.

POINTS CLÉS

- Le nom des molécules est construit à partir de celui de la chaîne principale, ou chaine de référence.
- La chaine de référence porte la ou les fonctions principales.
- La structure spatiale (tridimensionnelle) des molécules est représentée par : la différenciation des liaisons, la représentation perspective et les projections de Newman et de Fischer.
- La représentation de Fischer d'une molécule est unique.

ENTRAÎNEMENT

1. Concours pharmacie, Toulouse, 1995.

Donnez le nom de la molécule suivante dont la DCI est aténolol :

2. Lille, 1997

Nommez le composé suivant en nomenclature systématique :

$$H_3C-CH_2-CH=CH-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{COOH}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_3$$

A : acide 2-éthyl-3-hydroxyhept-4-énoïque,
B : acide 5-hydroxy-oct-3-énoïque,
C : acide 2-hydroxy-2-penténylbutanoïque,
D : 5-hydroxy-6-carboxy-oct-3-ène,
E : acide 6-éthyl-5-hydroxy-hept-3-énoïque.

3. Toulouse, 1995.

Donnez les formules semi-développées planes des composés suivants : 6-(N-acétylamino)-hexanoate de sodium, et acide 5-éthylidène-2-hydroxy-3,3-diméthyl-hexanedioïque.

4. Rennes, 1998 et 1999.

Indiquez en nomenclature officielle (IUPAC) le nom de ce composé.

$$H_3C-\underset{C_2H_5}{\underset{|}{CH}}-\underset{Br}{\underset{|}{CH}}-\underset{O}{\underset{||}{C}}-CH_3$$

5. Paris 2, 1997.

Écrivez la formule du composé suivant : 4-éthoxy-3-méthylbutanenitrile.

6. Quelles fonctions possèdent les trois molécules suivantes ?

Nommez **A**, **B** et **C**.

A B C

3

Conformations

La liaison simple σ située entre deux carbones autorise la rotation des deux carbones qui entraînent leurs substituants. Il en résulte une infinité de dispositions a priori possibles appelées conformations.
Les structures moléculaires qui diffèrent par leurs conformations sont les conformères (parfois appelés rotamères).

Une molécule change de conformation par rotation autour d'une ou plusieurs simple liaison. Le changement de conformation se fait sans rupture de liaison.

I. Les deux conformations remarquables de l'éthane

A. La conformation décalée

Dans la conformation décalée, les distances entre les substituants des deux carbones sont maximales.

B. La conformation éclipsée

Dans la conformation éclipsée, les distances entre les substituants des deux carbones sont minimales (fig. 3.1).
Lorsque la molécule est regardée selon l'axe passant par les deux carbones, les substituants (ici des hydrogènes) placés sur le carbone de devant masquent, éclipsent, ceux placés sur le carbone placés en arrière.

Fig. 3.1.
Conformation décalée (en bleu) et éclipsée (en noir) en perspective et en projection de Newman. Entre ces 2 conformations extrêmes, il existe une infinité de conformations dites quelconques.

II. Stabilité et abondance des conformations

Les conformères sont en équilibre, leurs populations sont liées à leur stabilité relative. Les conformères les plus stables seront les plus abondants. Dans une première approche, on peut considérer que le facteur déterminant la stabilité est l'encombrement stérique. Les conformères les plus stables auront les substituants les plus volumineux éloignés.
L'équilibre existant entre les conformations reflète la souplesse des molécules.

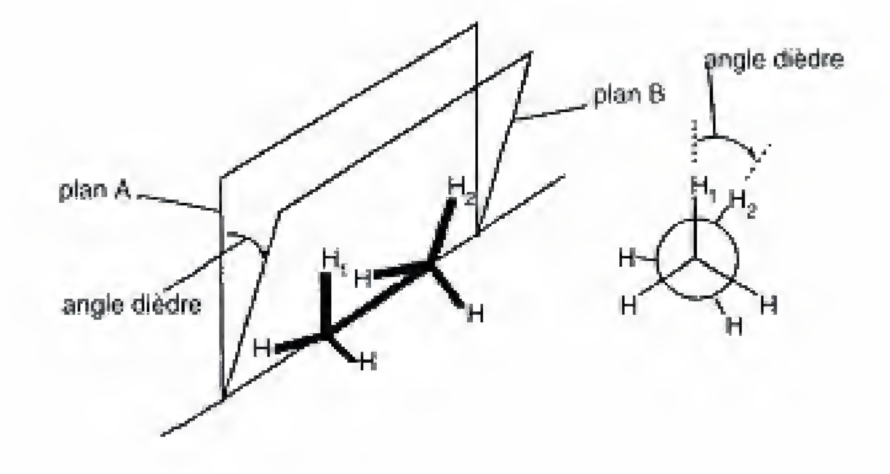
■ *L'activité biologique d'une molécule est déterminée par sa structure tridimensionnelle et donc sa conformation. La barrière de rotation est souvent trop élevée pour que l'équilibre conformationnel puisse exister et que la molécule passe d'une conformation à une autre. Des déformations partielles sont possibles. La maladie de Creutzfeld-Jakob (maladie de la vache folle) résulte du changement de conformation, selon un mécanisme encore mal connu, de la protéine Prp. La conformation anormale de la protéine est à l'origine d'une pathologie neurodégénérative.*

A. Équilibre conformationnel de l'éthane et du butane

La représentation graphique de l'énergie des conformations est une sinusoïde (fig. 3.2).

La conformation décalée (en bleu) est plus stable car la moins encombrée, son énergie est la plus basse, c'est la plus fréquente. La conformation éclipsée (en noir) qui est la plus encombrée, est la moins stable, son énergie est la plus élevée, c'est la moins abondante des conformations. Les conformations quelconques seront d'énergie et donc en proportion intermédiaire entre ces deux extrêmes.

Cette différence d'énergie entre le maximum de la courbe et le minimum est dénommée *barrière de rotation*. C'est la quantité d'énergie minimale qui doit être apportée au système pour que l'équilibre conformationnel puisse avoir lieu. À température ambiante cette barrière (12 kJ. mol^{-1}) est très facilement franchie dans le cas de l'éthane.
La courbe représentant l'équilibre conformationnel du butane (fig. 3.3)est plus complexe car elle présente des maxima et des minima relatifs.
Dans le conformère A les 2 méthyles sont en position synpériplanaire, ils sont gauches dans B et antipériplanaires dans D.



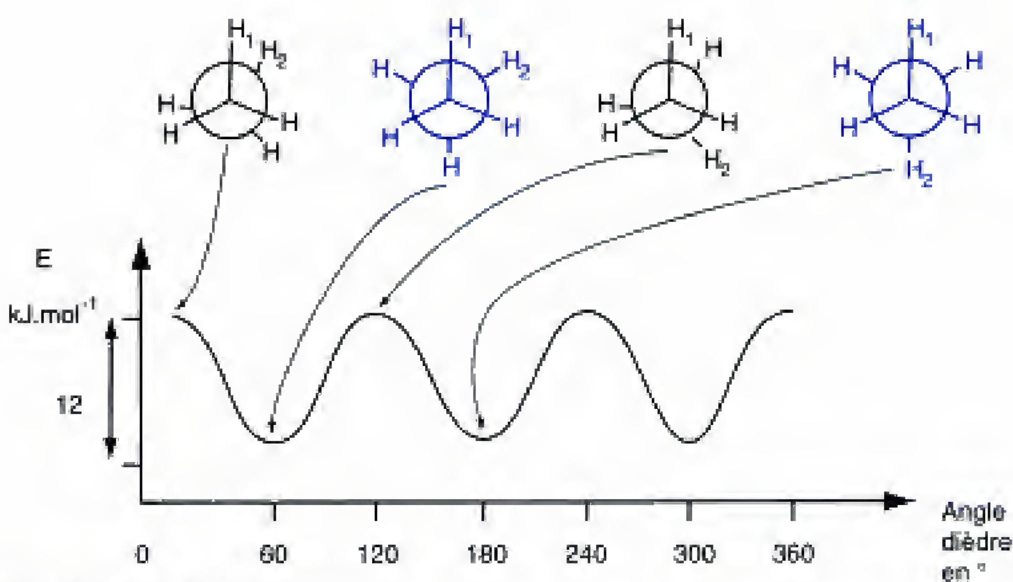


Fig. 3.2.

Équilibre conformationnel de l'éthane.
En ordonnée : énergie relative des conformations.
En abscisse : angle dièdre des 2 plans définis ci-dessous : premier plan : hydrogène noté « H_1 » et les 2 carbones.
Deuxième plan : hydrogène noté « H_2 » et les 2 carbones.

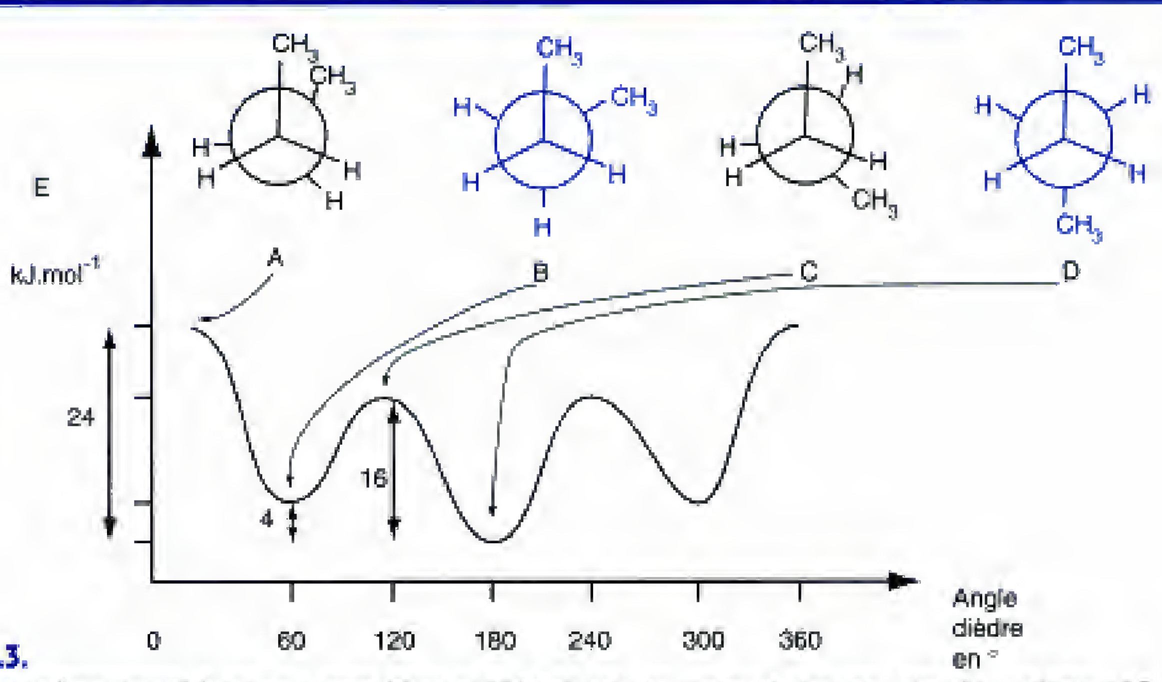


Fig. 3.3.

Équilibre conformationnel du butane. L'angle dièdre est ici l'angle entre les 2 plans ainsi définis : plan n° 1 : carbones 1,2,3 ; plan n° 2 carbones 2,3,4.

1. Relation entre la différence d'énergie et la différence de population

Dans la mesure où l'énergie fournie au système est supérieure à la barrière de rotation, les populations peuvent être calculées par la relation de Boltzman. À l'équilibre on a N_1 molécules en conformation 1 et N_2 en conformation 2.

$N_2 = N_1 e^{-\Delta G/R.T}$

ΔG = différence d'énergie entre les conformères 1 et 2

N_2 = nombre de molécules en conformation 2.

N_1 = nombre de molécules en conformation 1.

■ L'interaction d'une molécule (molécule endogène, médicament...) sur un récepteur (protéine) entraîne la formation d'un complexe molécule-récepteur dans lequel la conformation du récepteur est modifiée, ce qui est à l'origine d'une action biologique.

Lors des inhibitions allostériques d'une enzyme, l'inhibiteur s'associe avec l'enzyme en une position différente du site actif de l'enzyme. La conformation de l'enzyme est modifiée. Si la déformation se répercute au niveau site actif celui-ci n'est plus fonctionnel.

Dans l'exemple de l'éthane, à température ambiante, où la différence d'énergie est de 12 kJ. mol⁻¹, environ 90 % des molécules sont en conformation décalée et 0,5 % en conformation éclipsée.

III. Autres facteurs influençant l'équilibre conformationnel

De nombreux types de facteurs électroniques influencent la stabilité des conformations. L'exemple le plus fréquent est la liaison hydrogène. La liaison hydrogène est l'attraction entre un hydrogène placé sur un hétéroatome et un autre hétéroatome qui attire l'hydrogène par ses doublets d'électrons.

Une telle liaison représentée en pointillés existe dans les composés ci-dessous pour lesquels la conformation gauche sera plus abondante que la conformation antipériplanaire pourtant moins encombrée.

Le changement de conformation d'une molécule implique une rotation autour d'une ou plusieurs simples liaisons. Des facteurs stériques et électroniques conditionnent la stabilité des conformations. Les conformations les plus stables sont les plus abondantes.

POINTS CLÉS

- Les molécules changent de conformation par rotation autour d'une ou plusieurs liaisons σ (simples liaisons).
- Les conformations n'ont pas toutes la même stabilité (niveau d'énergie). Les plus stables sont les plus abondantes.
- L'encombrement stérique est le facteur principal qui détermine la stabilité des conformations.
- Des facteurs électroniques, tels que la liaison hydrogène, peuvent également influencer la stabilité des conformations.

ENTRAÎNEMENT

1. Lille, 1999.

Quelle est la proposition exacte concernant les stabilités de ces conformères du 2-méthylbutane ?

A : 1=2 plus stable que 4=3

B : 1=4 plus stable que 2=3

C : 2=4 plus stable que 1= 3

D : 1=2=4 plus stable que 3

E : 4 plus stable que 1=2=3

2. Lille, 1997.

Indiquez le conformère le plus stable du butane.

4 Stéréoisomérie

I. L'isomérie géométrique des éthyléniques
II. La chiralité

Les stéréoisomères sont des isomères qui possèdent les mêmes fonctions et le même enchaînement des atomes, mais ils diffèrent par la position dans l'espace de groupements. On distingue deux types de stéréoisomères :
– les isomères géométriques,
– les molécules chirales.

▪ *On rappelle que des composés sont isomères lorsqu'ils possèdent la même formule brute.*

I. L'isomérie géométrique des éthyléniques

A. Définition des configurations des isomères géométriques

La double liaison située entre les deux carbones hybridés sp^2 des éthyléniques empêche la rotation de l'un de ces carbones par rapport à l'autre. La molécule est donc bloquée au niveau de la double liaison.
En conséquence, lorsque chaque carbone de la double liaison porte deux substituants différents, il existe deux dispositions possibles pour ces substituants. Ces deux composés sont des isomères géométriques. Ils diffèrent par la disposition des substituants appelée *configuration*. Leurs propriétés physico-chimiques sont différentes.

Fig. 4.1.
Isomères géométriques : les 1,2-dichloropropènes.

B. Les deux étapes de la détermination des configurations absolues

Ces règles permettent de définir sans ambiguïté les différentes configurations. La détermination de la configuration absolue comporte deux étapes.

1. Classement des substituants : ordre de préséance

Les règles qui définissent cet ordre ont été proposées par Cahn, Ingold et Prelog. Ces règles comportent quatre points principaux. On utilisera le signe > pour indiquer qu'un substituant est classé avant un autre.
– Les substituants sont d'abord classés par ordre de numéro atomique décroissant :

$$I > Br > Cl > S > P > Si > F > O > N > C > H$$

Quand les atomes liés à la double liaison sont identiques, il faut alors considérer les substituants de ces atomes identiques. Si les atomes prioritaires situés en 2e rang sont eux-mêmes identiques, on considère alors les atomes de 3e rang…

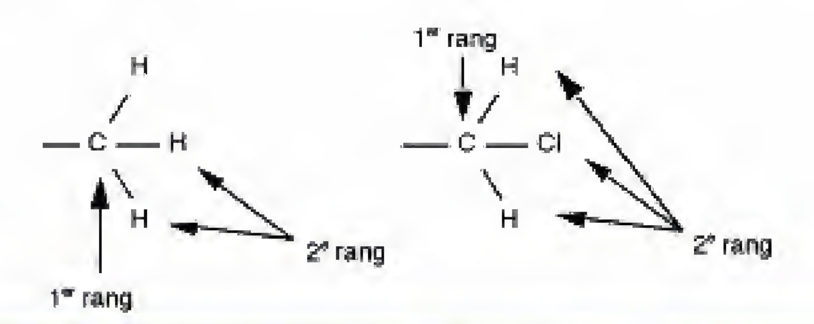
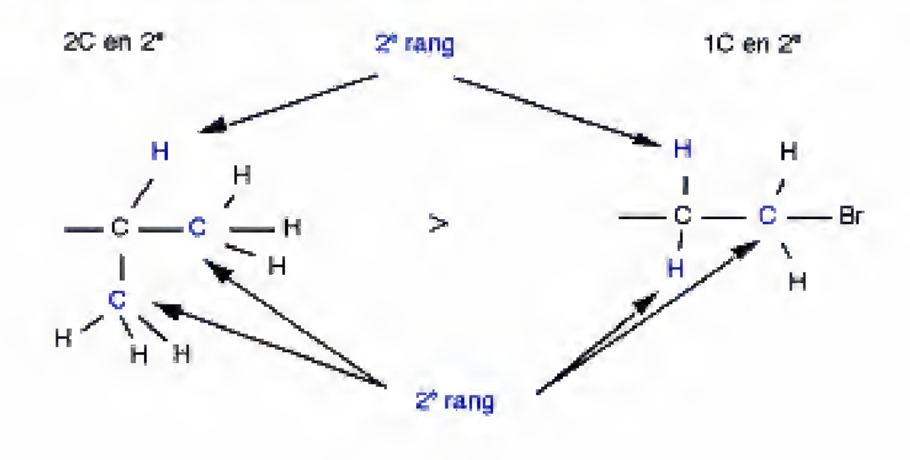


Fig. 4.2.
Classement de $-CH_3$ et de $-CH_2Cl$: Cl > H ⟹ $CH_2Cl > CH_3$.

– Quand les atomes prioritaires en nièmes rang sont eux-mêmes identiques, le nombre de ces atomes prioritaire détermine le classement.



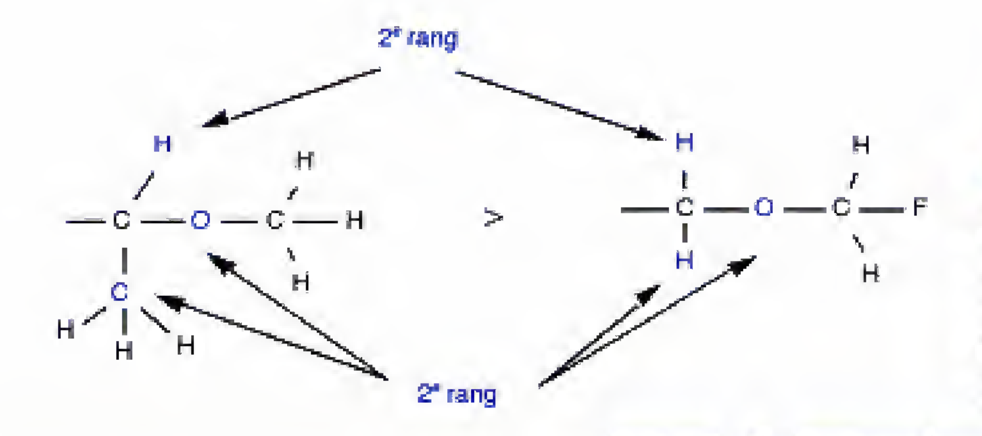


Fig. 4.3.
Classement par le nombre d'atome de même numéro atomique en haut.
En bas, le groupement situé à gauche est prioritaire car il comporte un O et C en 2e rang > un O.

– Les liaisons multiples sont considérées comme autant de liaisons simples de telle sorte que chaque atome soit lié à un nombre d'éléments correspondant à sa valence. On fait donc apparaître des substituants fictifs qui seront écrits entre parenthèses.

Ainsi (Ex. 1), pour un groupement *vinyle*, on a la décomposition suivante :

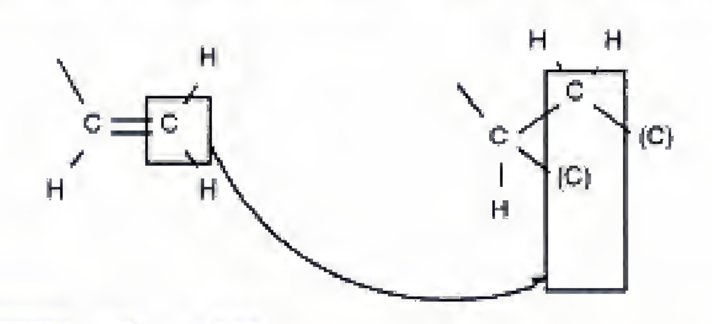
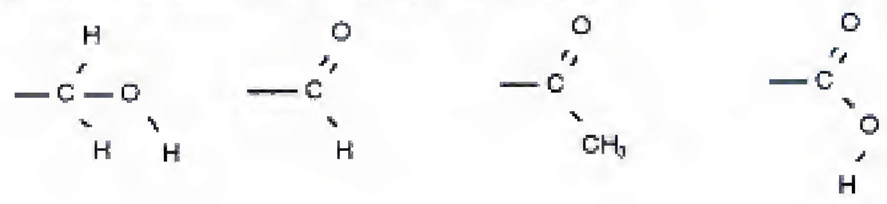


Fig. 4.4.
« Décomposition » du groupement vinyle.

Ex. 2 : classement des groupements $-CH_2OH$, $COCH_3$, CHO, COOH.



Décomposition des liaisons multiples

	$-CH_2OH$	$-CHO$	$-COCH_3$	$-COOH$
Égalité au 1er rang classement au 2e rang	1 O	2 O	2 O + 1 C	3 O

Résultat -COOH > $-COCH_3$ > -CHO > $-CH_2OH$

Fig. 4.5.
Classement de 4 groupements.

2. Examen de la position des groupements prioritaires autour de la double liaison

Les deux substituants de chaque carbone de la double liaison sont examinés *séparément*.
Pour chacun des deux carbones il apparaît ainsi un substituant prioritaire, noté Pr, et un substituant non prioritaire, noté nPr.

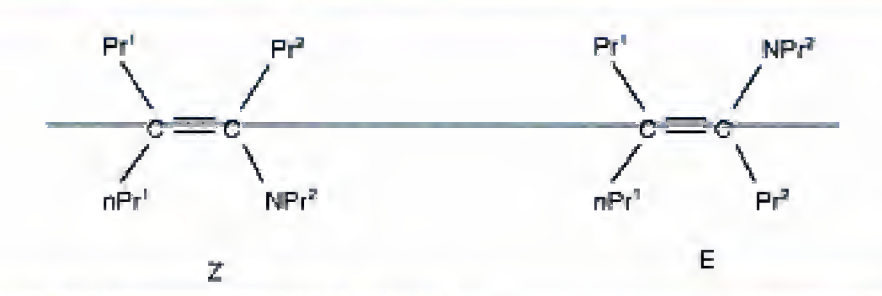


Fig. 4.6.
Implantation des substituants prioritaires (Pr^1, Pr^2) autour de la double liaison.

Il existe deux possibilités :

– *la configuration absolue Z* où les substituants prioritaires sont du même côté de la double liaison ;
– la *configuration absolue E* dans laquelle, les substituants prioritaires sont de part et d'autre de la double liaison.

La nomenclature des configurations absolues s'applique aux doubles liaisons carbone azote.
On examine séparément chacun des atomes de la double liaison : substituants du carbone d'une part, substituant de l'azote d'autre part. On peut considérer que le second substituant de l'azote est le doublet d'électrons appariés remplissant l'une les orbitales hybridées sp^2 de l'azote. *Ce doublet d'électrons est un « substituant de priorité nulle ».*

Fig. 4.7.
(E)-butanone imine, l'éthyle et l'hydrogène sont de part et d'autre de la double liaison.

Les termes *cis* et *trans* (syn et anti pour les imines) qui servaient autrefois à définir les configurations des éthyléniques ne sont plus utilisés.
On peut cependant dans le langage courant décrire la position de deux groupements dans une molécule par ces termes. Les termes *cis* et *trans* sont également utilisés pour décrire la position de substituants par rapport à un cycle.

Fig. 4.8.
Le chlore et le fluor sont en *cis*, le brome et le fluor en *trans*.

II. La chiralité

La chiralité est une notion géométrique générale qui dépasse le cadre de la chimie organique. Un objet est chiral lorsqu'il diffère de son symétrique par rapport à un plan, ou, plus concrètement, quand il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Pour que les conditions précédentes soient remplies, *l'objet ne doit pas posséder de plan (ou de centre) de symétrie.* En chimie organique, une molécule chirale, qui diffère de sa symétrique par rapport à un plan, constitue avec celle-ci un couple d'isomères appelés énantiomères. Le mélange à partie égale des deux énantiomères est dénommé racémique.

■ *Les molécules achirales qui ne possèdent pas de plan de symétrie mais un centre de symétrie sont très peu fréquentes. Voir exemple figure 4.9.*

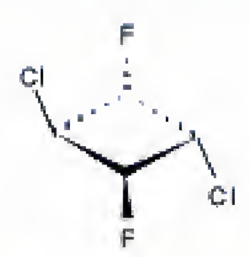


Fig. 4.9.
Exemple d'une molécule achirale qui ne possède pas de plan de symétrie mais un centre de symétrie.

Les molécules chirales sont classées en groupes d'inégale importance : chiralité à centre chiral, chiralité à axe chiral, hélice et chiralité à plan chiral.

▪ *Sur le plan biologique, seules sont importantes les molécules chirales où les centres chiraux sont des carbones et un cas d'hélice : l'ADN.*

A. Chiralité par centre chiral carboné : le carbone asymétrique

Un carbone asymétrique porte quatre substituants différents. Il existe deux arrangements possibles de ces quatre substituants autour du carbone chiral. Ces deux arrangements sont appelés *configurations*. Le carbone asymétrique est noté C*.

$H_3C - \overset{*}{C}H(C_3H_7) - C_2H_5$

H_7C_3, H_5C_2, H, C, CH_3 | H, H_3C, C, C_3H_7, C_2H_5

Fig. 4.10.
Représentation des 2 énantiomères selon le mode de différenciation des liaisons. Ils sont symétriques l'un de l'autre par rapport à un plan vertical perpendiculaire au plan du tableau.

Détermination des configurations absolues des énantiomères

La détermination de la configuration absolue comporte deux étapes.
– Classement les substituants du centre chiral selon la règle des séquences.
– Examen de l'implantation des substituants sur le carbone chiral. La molécule est regardée selon *l'axe de la liaison entre le centre chiral et le substituant classé dernier*. On examine ensuite le sens de rotation lorsque l'on passe du substituant classé premier au substituant classé 2[e] puis à celui classé 3[e].
Si ce passage correspond au *sens de rotation des aiguilles d'une montre*, le centre chiral est de configuration absolue **R**.
Inversement, si le passage 1[er] - > 2[e] - > 3[e] correspond au sens de rotation inverse de celui des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est **S**.

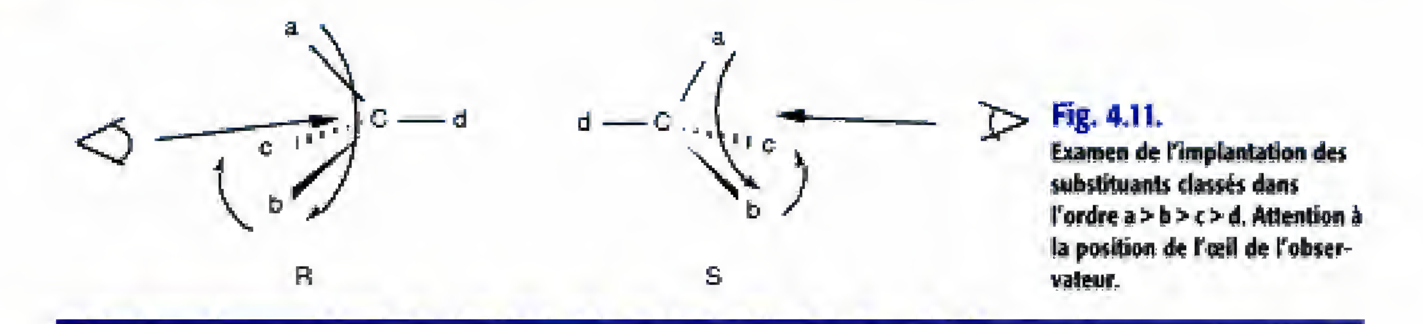


Fig. 4.11.
Examen de l'implantation des substituants classés dans l'ordre a > b > c > d. Attention à la position de l'œil de l'observateur.

À partir de 1874 où le carbone asymétrique est décrit par Le Bel et Vant Hoff, les configurations ont été écrites relativement à une molécule dont la configuration absolue avait été prise arbitrairement comme référence. En 1955, Bijvoët réalise une expérience de diffraction de rayons X dans des conditions particulières ce qui lui a permis d'attribuer de manière absolue la configuration des molécules chirales.

B. Molécules chirales à plusieurs carbones asymétriques : énantiomères et diastéréoisomères

1. Exemple des aldotétroses

Les aldotétroses sont des oses à quatre carbones comportant une fonction aldéhyde (CHO) et trois fonctions alcools. Les carbones 2 et 3 sont asymétriques.

4 3 2 1

HO-CH_2-CHOH-CHOH-CHO

Il existe quatre stéréoisomères représentés selon Fischer : deux thréoses **A** et **B** dont les hydroxyles portés par les carbones 2 et 3 sont de part et d'autre de la chaîne carbonée. En revanche, les hydroxyles sont du même côté de la chaîne carbonée dans les érythroses (**C** et **D**).

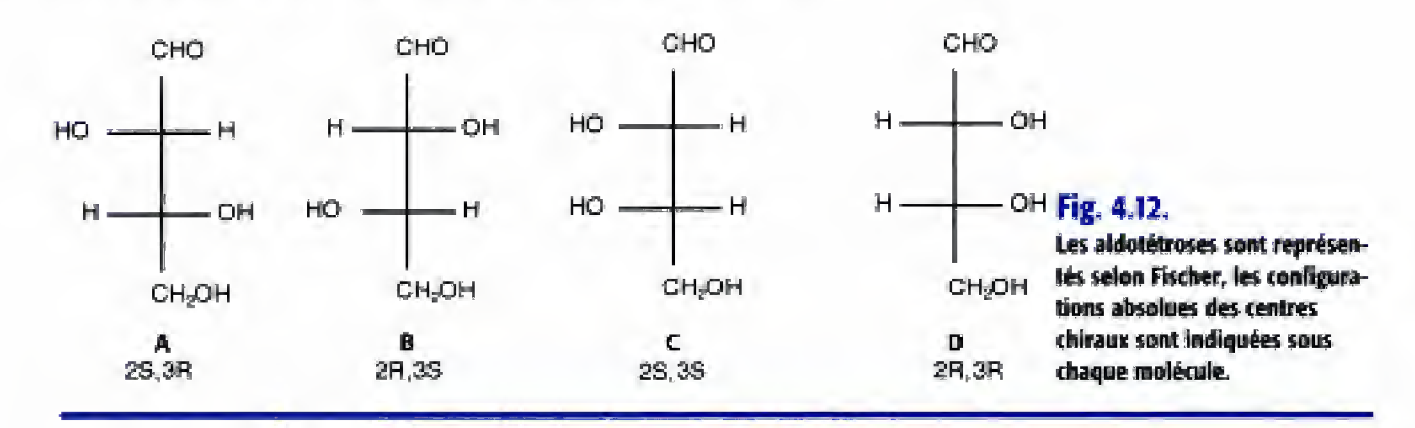


Fig. 4.12.
Les aldotétroses sont représentés selon Fischer, les configurations absolues des centres chiraux sont indiquées sous chaque molécule.

Les configurations absolues ne sont pas déterminées sur la représentation de Fischer. À titre d'exemple, l'isomère **A** est représenté en perspective et Newman.

On constate (Fig. 4.12) que **A** et **B** sont symétriques l'un de l'autre par rapport à un plan perpendiculaire au plan du tableau. **A** et **B** forment donc un couple d'énantiomères. Il en est de même pour le couple **C** et **D**.

Attention ! Lors de la détermination du sens de rotation (formule de droite), l'axe pointillé, qui matérialise l'œil de l'observateur en direction du C2, passe entre le C1 dirigé en avant et la liaison C2-C3 qui est en arrière.

Fig. 4.13.
Passage de la représentation perspective de l'aldotétrose A à une représentation de Newman.

Si on examine maintenant les stéréoisomères **A** et **D**, on constate qu'ils ne sont pas énantiomères. Ils ont un centre chiral de même configuration (carbone 3) mais diffèrent par la configuration du second centre chiral (carbone 2). De tels composés forment un couple de diastéréoisomères.

> Des diastéréoisomères sont des stéréoisomères qui ont au moins un centre chiral commun (de même configuration) et qui diffèrent par la configuration d'au moins un centre chiral.

■ *Le terme diastéromère devrait progressivement être utilisé à la place de diastéréoisomères.*

On peut également dire que des stéréoisomères non énantiomères sont diastéréoisomères.
Il en résulte que dans l'exemple des aldotétroses, on a les couples de diastéréoisomères : **A** et **C** ; **A** et **D** ; **B** et **C** ; **B** et **D**.

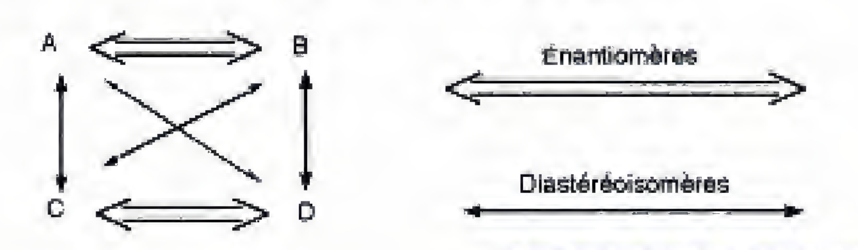


Fig. 4.14.
Relations de stéréoisomérie entre les aldotétroses.

Les configurations relatives *thréo* et *érythro*

On utilise de moins en moins les termes *thréo* et *érythro* (dérivés de thréoses et érythroses) dont le domaine d'application est très limité.

Des isomères thréo représentés selon Fischer présentent leurs groupements identiques ou similaires de part et d'autre de la chaîne carbonée.

Des isomères érythro représentés selon Fischer présentent leurs groupements identiques ou similaires du même côté de la chaîne carbonée.

Les termes *like* (lk) et *unlike* (ul) ont été proposés afin de remplacer thréo et erythro. Les composés à deux carbones asymétriques de configurations R,R ou S,S sont dits « *like* » et les composés de configurations R,S ou S,R sont dits « *unlike* »

2. Cas particulier des molécules ayant deux carbones identiquement substitués

Exemple des acides tartriques HOOC-CHOH-CHOH-COOH :

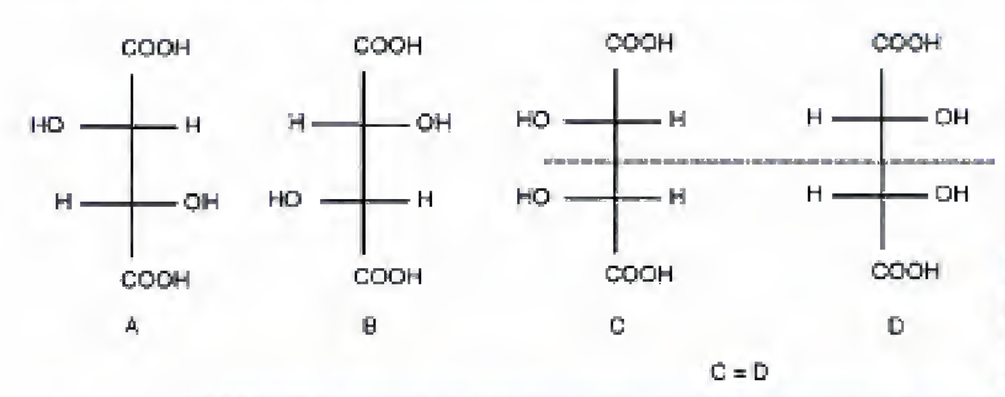


Fig. 4.15. Représentation des différents stéréoisomères des acides tartriques selon Fischer.

Les deux structures situées à gauche correspondent à un couple d'énantiomères de configuration relative thréo. Les deux représentations de droite correspondent à la même molécule dont on désigne la configuration relative par le terme *méso*.

> Les dérivés méso ne sont pas chiraux : ils admettent un plan de symétrie.

Dans le cas des acides tartriques, celui-ci coupe la molécule au milieu de la liaison entre les carbones 2 et 3 (l'intersection de ce plan avec le plan du tableau est matérialisée par un trait pointillé).

On remarque que les acides tartriques chiraux sont 2R,3R et 2S,3S (lk).

Relation entre le nombre de carbones chiraux 3 et le nombre de stéréoisomères

Dans la plupart des cas, pour nC* on aura 2^n stéréoisomères. Quand les stéréoisomères admettent un plan de symétrie, le nombre total doit être diminué (exemple des acides tartriques pour lesquels il existe trois stéréoisomères).

C. Chiralité due à d'autres centres chiraux

1. Molécules azotées : amines et ammoniums quaternaires

Les amines secondaires et tertiaires représentées bien que ne possédant pas de plan de symétrie ne sont pas chirales. En effet, l'azote s'inverse très rapidement ce qui correspond à une racémisation. Les ammoniums quaternaires, qui ne possèdent plus de doublet, ne peuvent s'inverser et sont chiraux.

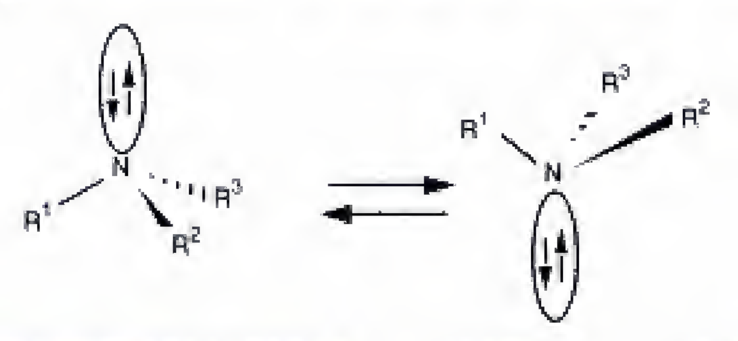


Fig. 4.16.
Absence de chiralité des amines tertiaires en raison de l'inversion de l'azote.

2. Phosphines

À la différence des amines, les phosphines ne s'inversent que très lentement à température élevée et pas du tout à température ambiante. En conséquence une molécule telle que le (R,R)-dipamp est chirale. La chiralité du phosphore est mise à profit en synthèse asymétrique.

Fig. 4.17.
(R,R)-dipamp : dans cette représentation, le doublet, substituant classé 4e est dirigé vers l'arrière du plan.

D. Chiralité axiale

À ce jour, aucun composé comportant ce type de chiralité ne possède un grand intérêt biologique. On se limite au cas des allènes.

> L'allène comporte deux doubles liaisons juxtaposées. Les deux carbones 1 et 3 sont hybridés sp^2, le carbone central est hybridé sp. Il en résulte que les hydrogènes portés par les carbones 1 et 3 se trouvent dans deux plans perpendiculaires.

Un allène est chiral s'il ne possède pas de plan de symétrie. Les plans de symétrie éventuels sont définis pour le premier par l'un des carbones sp^2, le plan du tableau (plan A) et les liaisons de ce carbone à ses substituants et, pour le second, par l'autre carbone sp^2 et les liaisons de ce second

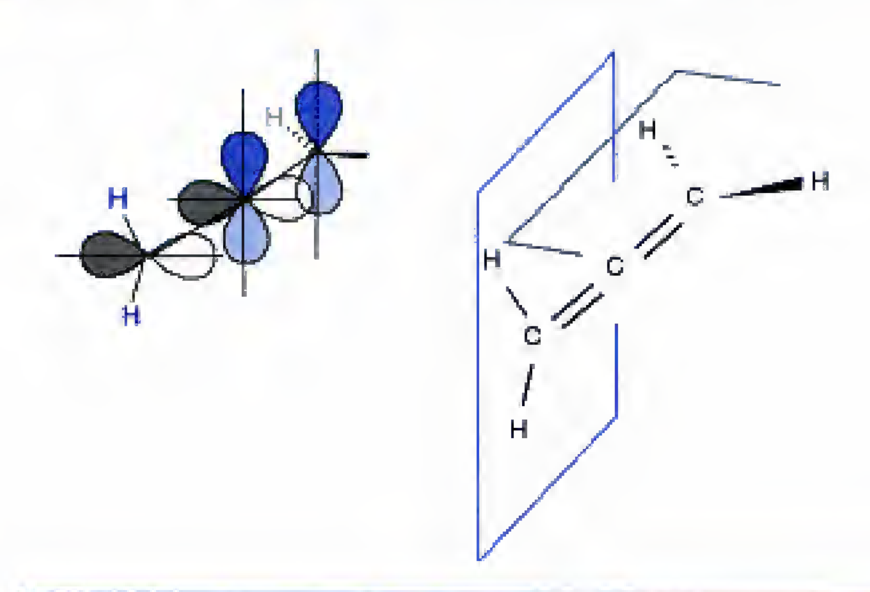


Fig. 4.18.
Géométrie de l'allène.

carbone à ses substituants, le plan perpendiculaire au plan du tableau passant par les trois carbones de l'allène (plan B).
L'allène lui-même n'est pas chiral car il possède deux plans de symétrie.

F, Br, C=C=C, Cl, Cl — F, Br, C=C=C, Cl, F — Cl, F, C=C=C, F, Br

Allène achiral : le plan du tableau, contenant les 3C, F et Br est plan de symétrie

Couple d'énantiomères d'allènes chiraux pas de plan de symétrie

Fig. 4.19.
Exemple d'un allène achiral et d'un couple d'allènes chiraux.

Les termes aR et aS indiquent la configuration absolue des allènes chiraux. On dispose l'axe des trois carbones de l'allène perpendiculairement au plan du tableau. On place indifféremment en avant l'un des carbones sp^2. Les substituants du carbone le plus proche de l'observateur sont prioritaires sur ceux situés sur le carbone en arrière.
Si le passage du substituant classé 1[er] à celui classé 2[e] puis à celui classé 3[e] l'allène est réalisé dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre, l'allène est de configuration absolue aR. Il est de configuration aS dans le cas contraire.

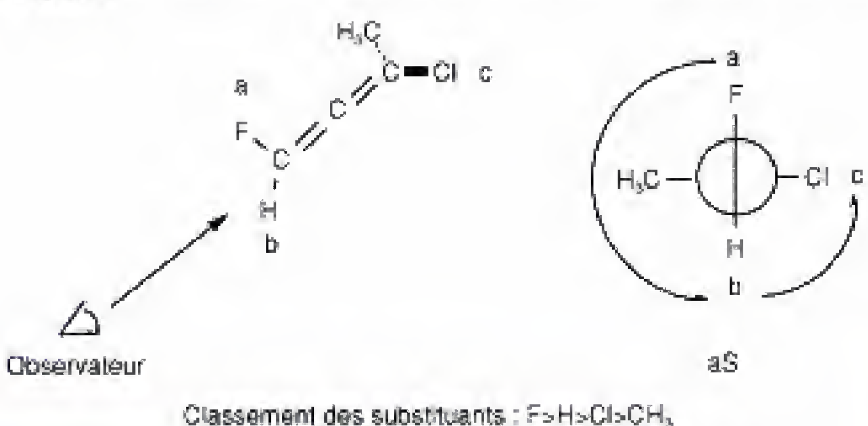


Fig. 4.20.
Configuration absolue des allènes.

La chiralité des spiranes peut s'assimiler à la chiralité axiale.
Les deux molécules suivantes constituent un couple d'énantiomères.

▪ *Les biphényles peuvent également constituer des molécules chirales lorsque la barrière de rotation est trop élevée en raison de l'encombrement des substituants en ortho de la liaison entre les 2 cycles.*



Fig. 4.21.
Spiranes chiraux.

E. Propriétés physicochimiques et biologiques des stéréoisomères

1. Propriétés physiques usuelles

Les deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques usuelles : solubilité, point de fusion, point d'ébullition. Le racémique n'a pas les mêmes propriétés physiques que celle de chacun des énantiomères séparés.
Les diastéréoisomères ont des propriétés physiques usuelles différentes. Il est ainsi possible de les séparer par différence de solubilité ou par des méthodes chromatographiques.

2. Le pouvoir rotatoire

La lumière solaire ou celle d'une lampe ordinaire est polychromatique. Chaque rayonnement est également non polarisé. C'est-à-dire que l'on peut lui associer un ensemble de vecteur qui vibre autour de l'axe de propagation du rayonnement lumineux dans toutes les directions de l'espace.

À partir d'un rayonnement monochromatique, le polarimètre permet de produire un rayon polarisé plan.
Lorsqu'un tel rayonnement traverse une solution d'un énantiomère, on mesure une rotation du plan de polarisation d'un angle α positif ou négatif. Le vecteur associé à un rayon polarisé ne vibre plus alors que dans un seul plan.

▪ *À partir de cette déviation on calcule le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ en utilisant la loi de Biot.*

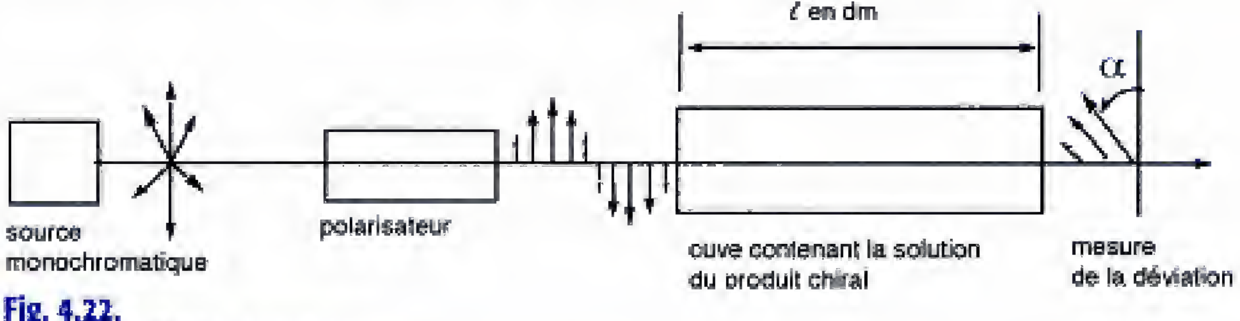


Fig. 4.22.
Principe de l'utilisation du polarimètre.

> En traversant une solution d'un énantiomère, le plan de polarisation tourne d'un angle α (positif ou négatif). Si $\alpha > 0$, le composé chiral est dit dextrogyre. Si $\alpha < 0$, le composé chiral est dit lévogyre. Un composé qui fait tourner le plan de polarisation du rayonnement est dit optiquement actif : il présente une activité optique ou un pouvoir rotatoire.

$100\ \alpha = [\alpha]_D.l.c$, avec l en dm, c en g/100 mL.
La valeur et même le signe du pouvoir rotatoire dépendent du solvant dans lequel est dissout le produit. L'indice D signifie que le pouvoir rotatoire est mesuré à la longueur d'onde de la raie D du sodium.

Les deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire de même valeur absolue mais de signe contraire. En conséquence, le racémique a un pouvoir rotatoire nul. Il n'existe pas de moyen de prévoir, à partir de la structure d'un énantiomère, quel sera le signe et la valeur absolue du pouvoir rotatoire.

Les diastéréoisomères ont des pouvoirs rotatoires différents. Il existe aucune relation mathématique entre les pouvoirs rotatoires des diastéréoisomères.

	$[\alpha]_D$	Point de fusion
acide (2R,3R) tartrique	+ 12°	170 °C
acide (2S,3S) tartrique	– 12°	170 °C
acide tartrique racémique	0°	205 °C
acide mésotartrique	0°	140 °C

Fig. 4.23.
Comparaison des pouvoirs rotatoires et des points de fusion (propriété physique usuelle) des acides tartriques.

3. Propriétés chimiques

Les énantiomères ont les mêmes propriétés chimiques vis-à-vis de molécules achirales.
Les diastéréoisomères ont des propriétés chimiques différentes vis-à-vis de molécules achirales et chirales.

Les énantiomères ont des propriétés chimiques différentes vis-à-vis d'une molécule elle-même chirale.

4. Propriétés biologiques

Les énantiomères auront des activités et un métabolisme différent. Il s'agit d'une conséquence du paragraphe précédent, en effet les récepteurs et les enzymes sont des macromolécules chirales.
Ainsi, un médicament le S-propranolol, qui notamment antagonise certains effets des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), est 50 fois plus actif que l'énantiomère R.
Les médicaments chiraux sont généralement utilisés sous forme d'un énantiomère. Il en résulte de nombreuses conséquences (synthèse,

Fig. 4.24.
Structure des catécholamines et des β-bloquants.

analyse, pharmacologie, toxicologie...) au niveau du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché).
Structure des catécholamines et des énantiomères du propranolol : ce produit est utilisé en thérapeutique sous forme de racémique car l'énantiomère inactif n'a pas d'effet biologique gênant.

F. Accès aux énantiomères

1. État naturel

Récupération d'un énantiomère à partir de produits d'origine biologique (végétaux ou animaux).

2. Utilisation des enzymes

Les enzymes ne reconnaissent généralement qu'un seul énantiomère et laissent l'autre inchangé.
Les deux énantiomères de l'acide lactique sont présents à l'état naturel, mais ils ne sont pas ensemble :
– l'acide (S)-(+) lactique, ou acide sarcolactique, est présent dans le muscle ;
– l'acide (R)-(-) lactique est formé lors de la fermentation du lait.
Au niveau du muscle se trouve une enzyme, la lacticodeshydrogénase (LDH), qui oxyde (« deshydrogène ») l'acide sarcolactique en acide pyruvique.
Si on oppose à la LDH un mélange racémique d'acide lactique, seul l'acide sarcolactique réagira, l'énantiomère lévogyre sera donc récupéré.
Lorsqu'on oppose au mélange racémique des deux énantiomères, un oxydant minéral comme l'anhydride chromique, les deux énantiomères réagiront avec la même vitesse pour donner l'acide pyruvique.

Acide (S) (+) lactique
sarcolactique
COOH
H_3C C H
OH
LDH
Acide (S) (+) lactique
sarcolactique
COOH
H_3C C H
OH
CrO_3
COOH
H_3C C O
Acide pyruvique
COOH
LDH
H_3C C OH
H
Acide (R) (-) lactique
CrO_3
COOH
H_3C C OH
H
Acide (R) (-) lactique

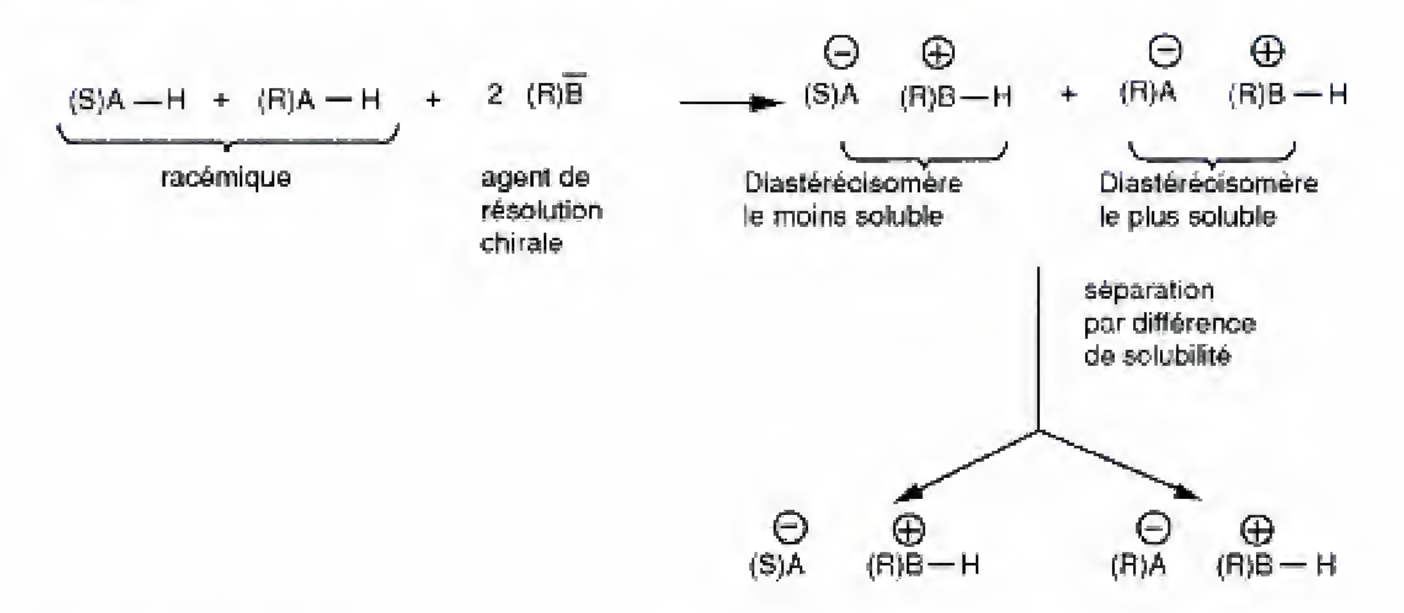
Fig. 4.25.
Comparaison de la réaction d'une enzyme (réactif chiral) et d'un réactif minéral achiral.

3. Synthèse asymétrique

Elle consiste à réaliser une réaction chimique en présence d'un élément d'asymétrie qui peut être l'un des réactifs ou le catalyseur.

4. Résolution d'un racémique par formation transitoire de diastéréoisomères

Un mélange racémique est opposé à un seul énantiomère d'un agent de séparation chiral, de manière à former une combinaison facilement réversible de diastéréoisomères (sels ou esters). Les diastéréoisomères sont séparés par leur différence de propriétés physiques comme, par exemple, leur différence de solubilité. Puis on réalise la régénération de chaque énantiomère et de l'agent de séparation chiral à partir des diastéréoisomères.



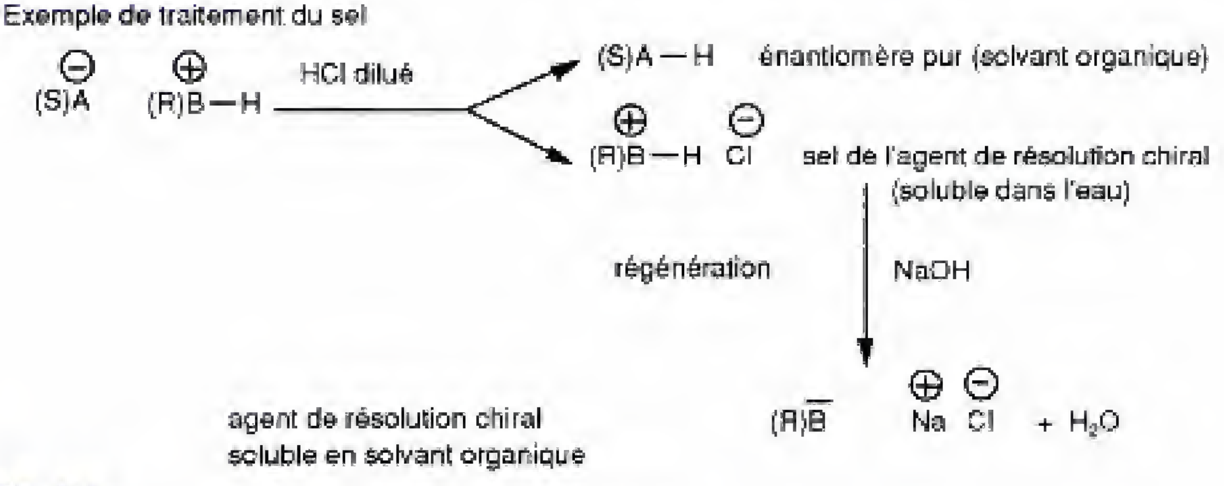


Fig. 4.26.
Exemple de résolution du racémique de l'acide A–H par la base (R)B.

Remarques :
– Dans l'exemple précédent, le cas le plus simple a été envisagé : l'agent de résolution chiral et la molécule à résoudre ne possèdent qu'un seul centre chiral. Le même procédé est utilisable lorsque le racémique à résoudre et l'agent de résolution chiral présente plusieurs centres chiraux.
– Dans cet exemple, le diastéréoisomère (S)A^- (R)^+BH est le moins soluble. Dans l'hypothèse où on réaliserait la résolution du même racémique avec l'autre énantiomère de B peut-on prévoir quel serait le diastéréoisomère le moins soluble ?
Réponse : (R)A^- (S)^+BH énantiomère de (S)A^- (R)^+BH a les mêmes propriétés physiques et est donc le moins soluble.

■ *Le tri des cristaux : un procédé de résolution de racémique d'application restreinte mais dont l'importance historique est considérable : dans de très rares cas, un racémique cristallisera en donnant 2 espèces de cristaux eux-mêmes chiraux qui peuvent ainsi être séparés en observant la disposition de leurs facettes. La chiralité moléculaire est, dans ce cas, à l'origine d'une chiralité cristalline. C'est par le tri des cristaux des deux énantiomères de sels d'acide tartrique que Louis Pasteur a réalisé la première résolution d'un racémique. La plupart des produits cristallisent en donnant des cristaux dans lesquels les deux énantiomères sont associés dans la maille.*

POINTS CLÉS

- Des isomères possèdent la même formule brute mais un arrangement des atomes différent.
- Les stéréoisomères diffèrent par leur configuration. À la différence du changement de conformation, le changement de configuration implique de rompre et de reformer des liaisons.
- Deux molécules énantiomères sont symétriques l'une de l'autre par rapport à un plan.
- La configuration de deux isomères géométriques est indiquée par E ou Z. La configuration de deux énantiomères est indiquée par R ou S.
- Un racémique est un mélange à partie égale de deux molécules énantiomères.
- Des diastéréoisomères ont au moins un carbone de même configuration et diffèrent par la configuration d'au moins un autre carbone.
- Les deux constituants d'un couple d'énantiomères ont les mêmes propriétés physiques usuelles, telles que la solubilité. Il est donc impossible de les séparer par leurs propriétés physiques.
- Les deux énantiomères diffèrent par leur pouvoir rotatoire, égal en valeur absolue mais de signe contraire.

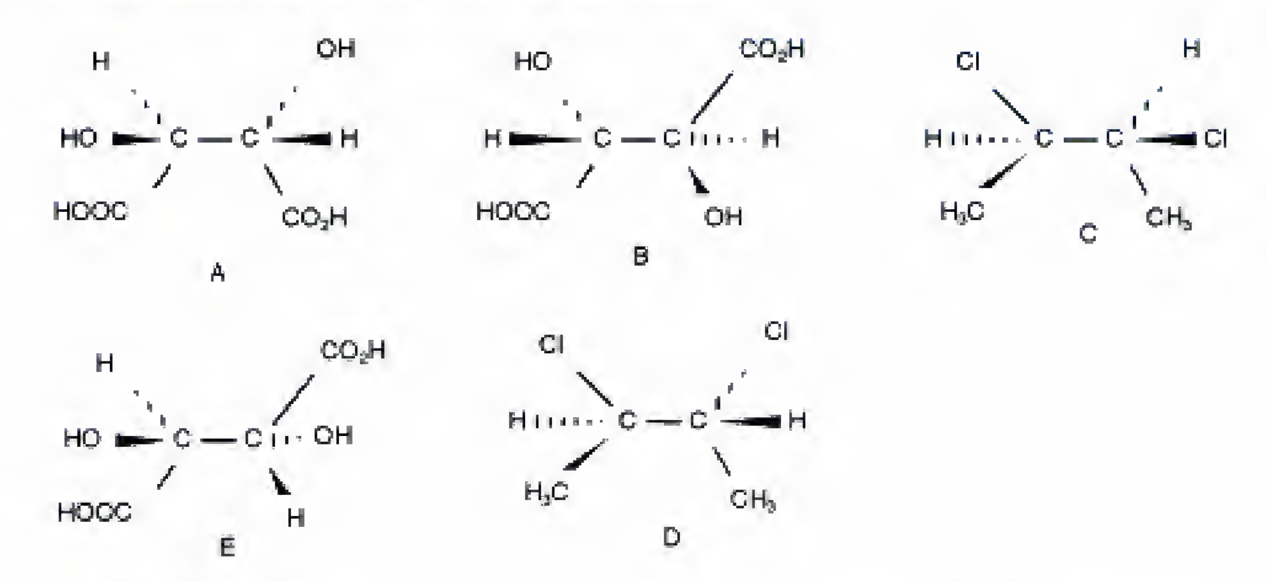
E N T R A Î N E M E N T

1. Nancy, 1999.

Formule de l'acide Z,Z,Z-octadéca-9,12,15-triénoïque.

2. Lyon, 1999.

Quelles propositions correspondent à une configuration méso ?



3. Toulouse, 1995.

Représentez le (2R,3S)-dihydroxypentanoate de méthyle en projection de Fischer et indiquez parmi les représentations ci-dessous celles qui lui correspondent.

	A	B	C	D
haut	$COOCH_3$	$COOCH_3$	$COOCH_3$	$COOCH_3$
C2	H — OH	HO — H	H — OH	HO — H
C3	H — OH	H — OH	HO — H	HO — H
bas	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3

4. Clermont-Ferrand, 1999.

Cette molécule est-elle chirale ? Justifiez brièvement votre réponse.

H, Cl — C = C = C — H, CH_3

5. Rouen, 1998.

À l'aide de la règle séquentielle, indiquez la configuration absolue des composés suivants.

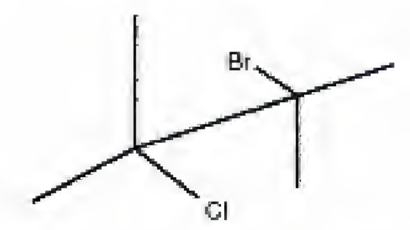
Br
H C CBr$_3$
Cl

H_3C H
C = C
Br CH_3

6. Paris 5, 2000.

Représentez l'acide (2R,3S)-2-chloro-3-bromo-butanoïque.

– En perspective : complétez la représentation ci-dessous :



– En Newman : représentez la même conformation que celle représentée en perspective.

– Selon Fischer.

7. Bobigny 2000.

Parmi les exemples suivants, lesquels sont énantiomères, lesquels sont tautomères ? On précise, que les tautomères sont des isomères de constitutions en équilibre dans lesquels un groupement, généralement un hydrogène, change de position sur le squelette. (Voir tautomérie céto-énolique, chapitre 22.)

A)

CH_3
Cl — H
H — Cl
CH_3

CH_3
H — Cl
Cl — H
CH_3

B)

H
N O
O R
R'
N O
H

O
H N
O R
R'
N
O — H

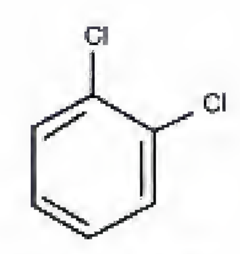
C)

	COOH	
H	—	OH
H	—	OH
	COOH	

	COOH	
HO	—	H
HO	—	H
	COOH	

D) $H_3C - CO - \underset{H}{C} = \underset{H}{C} - OH$ $H_3C - CO - \underset{H_2}{C} - CHO$

E)



8. Les molécules A et B sont-elles chirales ? Si oui, indiquez leur configuration absolue.

A B

9. **Paris 5, 2006.**

Représentez le (2R, 3S)-2-chloro-3-bromobutanal.

a) En perspective, en complétant le schéma : b) Selon Newman, en complétant le schéma :

Br Cl CHO H

Conformations et configurations des cyclanes

5

Les cyclanes sont les molécules cycliques saturées.

I. Conformations des cyclanes

A. Cyclopropane

Il ne présente pas d'équilibre conformationnel, la molécule est plane et bloquée.
Le cycle est tendu car les angles sont de 60° au lieu de 109°, valeur habituelle des carbones sp^3. Cette tension de cycle est à l'origine d'une certaine fragilité qui se manifeste lors de réactions d'ouverture.

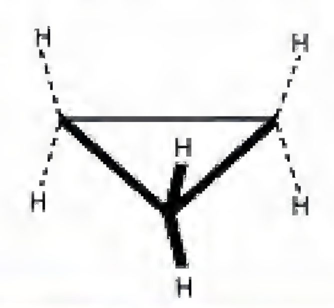


Fig. 5.1.
Cyclopropane.

B. Cyclobutane

Ce cycle est également tendu mais il n'est pas plan. Il existe deux conformères qui s'interconvertissent rapidement.



Fig. 5.2.
Équilibre conformationnel du cyclobutane.

C. Cyclopentane

Si ce cycle était plan, les angles seraient proches de l'optimum de 109°.
La molécule n'est pas plane, elle présente deux conformations de type enveloppe.



Fig. 5.3.
Équilibre conformationnel du cyclopentane.

D. Cyclohexane

Les deux conformations principales du cyclohexane sont les conformations chaise.

1. Représentation des conformations chaise

> Dans les conformations chaise, toutes les liaisons C-C sont en conformation décalée.

On distingue deux types de substituants :
– Les substituants axiaux (**a**) (en bleu) sont parallèles à un axe perpendiculaire au plan moyen de la molécule.
– Les substituants équatoriaux (**e**) (en noir) sont proches du plan moyen du cycle. Le plan moyen est bissecteur de toutes les liaisons **C-C**.

Fig. 5.4.
Conformation du cyclohexane. La conformation chaise correspond à l'enchainement cyclique de 3 molécules d'éthane en conformations décalées.

Les angles des liaisons sont de 109,5° (comme dans le méthane et l'éthane).

2. Équilibre conformationnel du cyclohexane

Par rotation autour de simples liaisons, il y a passage d'une conformation chaise à l'autre. Ce passage se fait par plusieurs conformations remarquables et une infinité de conformations quelconques. Toutes ces conformations sont moins stables que les conformations chaises. La barrière de rotation est de 41 $kJ.mol^{-1}$. À température ambiante, on mesure 10^6 interconversions par seconde mais à – 100 °C l'interconversion est bloquée.



Fig. 5.5.
Les 2 conformations chaise du cyclohexane.

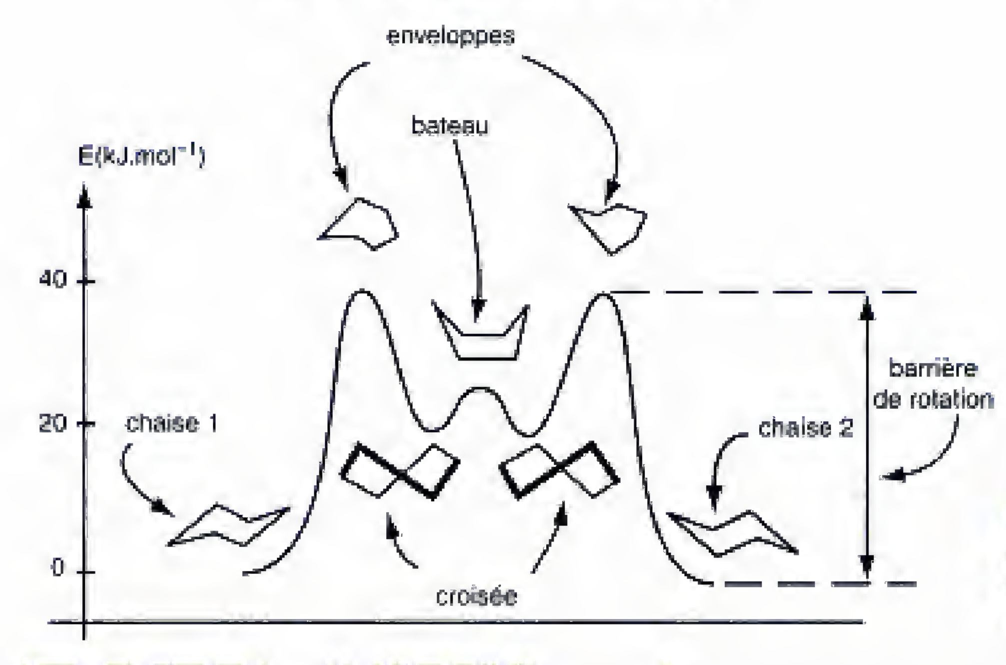


Fig. 5.6.
Diagramme énergétique de l'équilibre conformationnel du cyclohexane.

On rappelle que les conformations de plus basses énergies sont les plus abondantes.

3. Cyclohexane substitué : influence de substituants sur l'équilibre conformationnel

Lors du passage d'une chaise à la chaise inverse, les substituants équatoriaux deviennent axiaux et réciproquement. Il faut noter que les substituants restent du même côté du plan moyen.
Les deux conformations chaises des cyclohexanes substitués n'ont pas même énergie.

Ainsi, dans le cas du méthylcyclohexane, la chaise portant le méthyle en position axiale est moins stable, donc moins abondante que celle où ce même substituant est en position équatoriale.

Cette différence de stabilité résulte de l'encombrement stérique existant entre le méthyle et les substituants axiaux situés du même coté du plan du cycle.

L'augmentation de la taille du substituant peut rendre le passage d'une chaise à la chaise inverse très difficile voir impossible. Ainsi, à température ambiante, le *tert*-butylcyclohexane est bloqué dans la conformation chaise où le groupement *t*-Bu est équatorial.

La présence de plusieurs substituants peut entraîner des effets comparables par accumulation des interactions 1-3 diaxiales.

CH_3 CH_3 CH_3 H_3C CH_3 H H

Interactions
1, 3, 5- diaxales

CH_3 C CH_3 CH_3

Fig. 5.7.
Principales conformations du méthylcyclohexane et du *tert*-butylcyclohexane.

E. Conformations de molécules pluricycliques : décalines

Les décalines comportent deux cycles hexagonaux saturés accolés. On différencie deux décalines par la stéréochimie de la jonction entre les cycles. La *trans*-décaline comporte une jonction, entre les cycles, *trans*-diéquatoriale. Cette molécule est bloquée. En effet, une conformation où la jonction serait *trans*-diaxiale ne peut pas exister, l'un des cycles serait trop tendu. En revanche, la *cis*-décaline peut s'inverser.



Fig. 5.8.
Absence d'équilibre conformationnel de la *trans*-décaline.
On décrit souvent la position relative de 2 substituants par le terme *cis* lorsque les 2 substituants sont du même côté du plan moyen du cycle et par *trans* lorsqu'ils sont de part et d'autre.

II. Configurations des cyclanes

A. Exemples de cyclopropanes substitués

Une molécule est chirale lorsqu'elle ne possède ni plan ni centre de symétrie. Les dérivés achiraux du cyclopropane admettent au moins un plan de symétrie.

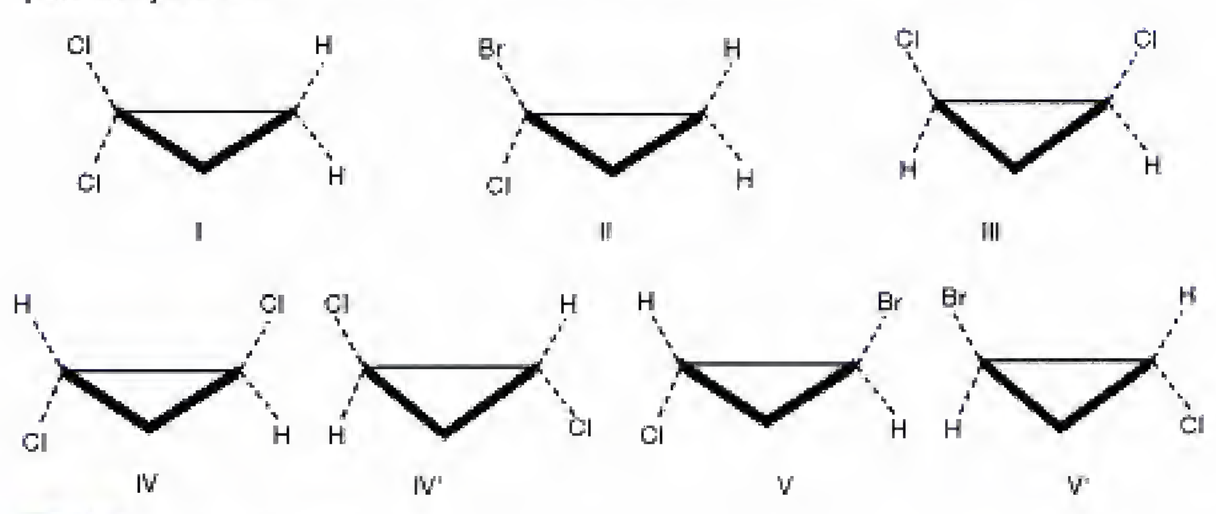


Fig. 5.9.
Exemples de cyclopropanes substitués.

Les deux molécules **I** et **II** admettent un plan de symétrie (plan perpendiculaire au cycle, passant par le carbone 1 et bissecteur de la liaison entre les carbones 2 et 3).

■ *La molécule I admet également le plan du cycle comme plan de symétrie.*

En revanche, si les deux substituants sont placés sur deux carbones voisins plusieurs cas sont alors possibles :
– Deux substituants identiques du même côté du cycle (en position *cis*) : **III**. La molécule **III** n'est pas chirale, elle présente un plan de symétrie (dérivé méso).
– Deux substituants identiques de part et d'autre du cycle (en position *trans*). Molécules chirales : il existe deux énantiomères : **IV** et **IV'**.
– Deux substituants différents du même côté (*cis*) ou de part et d'autre du cycle (*trans*). Molécules chirales **V** et **V'**.

B. Généralisation aux autres cycles

Les données présentées dans le cas simple du cyclopropane s'appliquent aux autres molécules cycliques. Ainsi, le *cis* 1,2-dichlorocyclohexane et le *cis* 1,3-dichlorocyclohexane ne sont pas chiraux car l'équilibre conformationnel correspond à une racémisation.
On peut également remarquer que certaines conformations ne sont pas chirales.

Fig. 5.10.
Cyclohexanes achiraux : exemples du *cis* 1,2-dichlorocyclohexane et du *cis* 1,3-dichlorocyclohexane.

En revanche, dans le cas où l'équilibre conformationnel est empêché en raison d'une barrière de rotation trop élevée pour être franchie à température ambiante, la molécule est chirale.

III. Application à l'étude de la géométrie des stéroïdes

A. Définition

Les stéroïdes sont des produits naturels, où leurs dérivés, possèdent en commun une structure tétracyclique le noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène. La plupart de ces produits possèdent deux groupements méthyles : carbones 18 et 19.

Fig. 5.11.
10,13-Diméthylcyclopentanoperhydrophénanthrène. Le terme *perhydro* signifie que la structure est saturée.

B. Les trois principaux groupes de stéroïdes

Le cycle A peut comporter une double liaison comme dans le cas du cortisol. Dans le cas des œstrogènes, le cycle A est aromatique.
La position des substituants par rapport au plan moyen du cycle est souvent précisée par les termes α et β. Les substituants dirigés en dessous du plan du cycle sont dits α et ceux dirigés au-dessus sont dits β.
Ces termes servent également à définir la jonction entre les cycles A et B :
– La jonction *trans* est la plus fréquente : elle est 5α car le substituant placé en 5, généralement un hydrogène est dirigé en dessous du plan du cycle.
– La jonction *cis* : appelée 5β, le substituant en 5 est dirigé au-dessus du plan du cycle.
Les activités biologiques permettent de classer les stéroïdes en trois groupes principaux :
– Les dérivés du prégnane sont des minéralo- ou des glucocorticoïdes.
Exemple : le cortisol = hydrocortisone = (11β 17α 21)-trihydroxypregn-4-èn-3,20-dione.
– Les dérivés de l'androstane sont surtout des androgènes.
Exemple : la testostérone = androst-4-èn-17β-ol-3-one.
– Les dérivés de l'estrane sont des estrogènes (œstrogènes).
Exemple de l'estradiol (œstradiol) = estra-1,3,5-trièn-3,17β-diol.

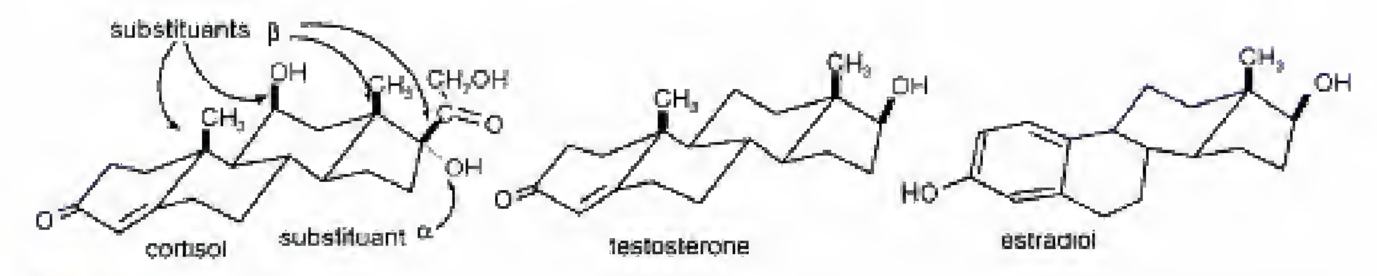


Fig. 5.12.
Exemple de 3 hormones stéroïdiennes.

POINTS CLÉS

- Dans le cyclohexane, les angles des liaisons sont, comme dans l'éthane, de 109°.
- Les deux conformations chaises du cyclohexane sont d'énergie les plus basses.
- Dans le cyclohexane en conformation chaise, on distingue : des substituants axiaux parallèles à un axe perpendiculaire au plan moyen du cycle et des substituants équatoriaux proches du plan moyen du cycle.
- Dans les cyclohexanes substitués, le conformère qui présente des substituants équatoriaux est plus stable que celui qui possède des substituants axiaux.

E N T R A Î N E M E N T

1. Donnez les configurations absolues des cyclopropanes IV, IV', V, V' (fig. 5.9).

2. Paris 5, 1999.

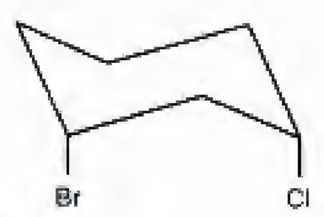
L'idoxuridine est la 2'-désoxy-5-iodo-uridine. Indiquez la configuration absolue des centres chiraux.

3. Déterminez la configuration absolue du carbone en 17 de la testostérone.

4. Paris 5, 2003.

a) Le 1-bromo-3-chloro-cyclohexane représenté ci-dessous est-il chiral ? Si oui, indiquez la configuration absolue des centres chiraux.

La molécule est-elle représentée dans sa conformation la plus stable ? Si ce n'est pas le cas, représentez-la dans sa conformation la plus stable.



b) La molécule suivante est-elle chirale?

Polarisation des liaisons interatomiques

6

Il existe deux types de liaisons très différentes :

– La liaison ionique entre deux éléments ayant d'une grande différence d'électronégativité. L'élément le plus électronégatif accaparant les électrons de liaison. Ex. : **Na^+Cl^-**

– La liaison covalente qui unit des éléments de même électronégativité comme la liaison σ entre les deux atomes de carbone de l'éthane.

Entre ces deux extrêmes, il existe tout un ensemble de cas intermédiaires : *les liaisons covalentes polarisées.*
La polarisation des liaisons est étudiée par l'effet inducteur dans le cas des électrons σ et par l'effet mésomère dans le cas des électrons π. Les liaisons multiples comportant des électrons σ et des électrons π, c'est donc la résultante de ces effets qui doit être envisagée pour apprécier la densité électronique dans les systèmes insaturés. L'étude des densités électroniques dans les molécules est essentielle pour comprendre la réactivité et les propriétés spectrales des molécules.

I. Effet inducteur

L'effet inducteur concerne les électrons σ. Il désigne d'une part la polarisation d'une liaison et, d'autre part, la transmission de cette polarisation aux liaisons voisines.

Ainsi, dans la liaison C-Cl, la densité électronique est plus forte au niveau du chlore plus électronégatif que du carbone.

A. La polarisation des liaisons σ est due à la présence de groupements polaires

La présence de certains groupements polaires (ou polarisants) sur des atomes de carbone est à l'origine de l'effet inducteur.
On distingue :
– Les substituants donneurs d'électrons = inducteurs donneurs (effet + I).
– Les substituants attracteurs d'électrons = inducteurs attracteurs (effet – I).

Effet attracteur croissant — Effet donneur croissant

Fig. 6.1.
Les groupements à effet + I et ceux à effet -I sont séparés par la liaison C-H qui sera considérée comme non polarisée.

En prenant l'exemple de la liaison C-Cl, on exprime la polarisation de deux façons : une flèche placée sur la liaison, en direction du groupement attracteur. Cet effet attracteur du chlore est noté effet -I. Des charges partielles δ^+ et δ^- respectivement au niveau du carbone et du chlore.

Fig. 6.2.
Représentation de l'effet inducteur de l'atome de chlore.

B. **Transmission de l'effet inducteur aux liaisons voisines**

L'effet inducteur se transmet par les électrons de liaison en s'atténuant progressivement.

II. Mésomérie, résonance, effet mésomère

Les deux termes sont considérés comme synonymes. La mésomérie est un mode d'étude des polarisations des électrons π.

A. Principe

Lorsque l'écriture classique est insuffisante pour représenter la répartition de la densité électronique dans une molécule, la molécule sera représentée par plusieurs formules.

> La structure réelle de la molécule est une moyenne pondérée de ces différentes formules appelées formes mésomères, ou de résonance, ou formes limites.

B. Exemple du groupement carbonyle C=O

La densité électronique est plus forte au niveau de l'oxygène que du carbone. La mésomérie permet de représenter le groupement carbonyle en utilisant deux formes mésomères.

> Le symbole de la mésomérie (↔) ne doit pas être confondu avec la double flèche de l'équilibre. Il n'y a pas équilibre. La structure est unique, intermédiaire entre les formes mésomères.

Fig. 6.3.
Les 2 formes mésomères du groupement carbonyle.

C. Règles pour l'écriture des formes mésomères

– Les formes mésomères doivent respecter la valence des atomes.

– Il n'y a pas de déplacement d'atomes mais seulement d'électrons.

– Toutes les formes de résonance doivent avoir le même nombre d'électrons appariés.

– Les formes avec le plus grand nombre de liaisons covalentes auront le plus de poids. Les structures chargées ont donc moins de poids que les formes non chargées.

– Les formes comportant deux atomes liés portant une charge de même signe seront particulièrement défavorisées.

– Les formes ayant une charge négative sur un atome électronégatif auront plus de poids que les formes où la charge négative est sur un atome moins électronégatif. De même, les formes ayant la charge positive sur l'atome le plus électropositif seront les plus importantes.

D. Conjugaison, liaisons délocalisées

1. Définition de la conjugaison, conséquences structurale et énergétique

> Pour qu'une molécule ou une partie de molécule soit conjuguée, il faut qu'elle présente au moins trois orbitales p placées sur trois atomes voisins et susceptibles de fusionner latéralement.

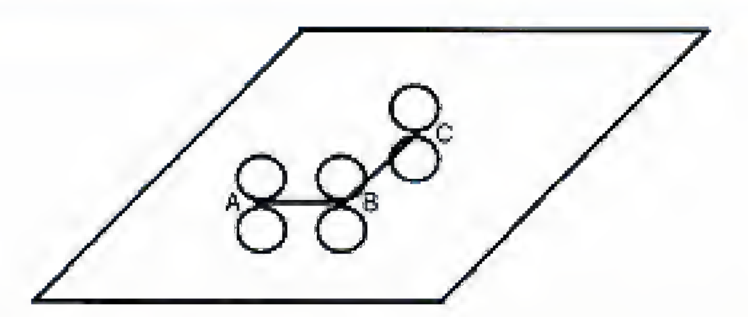


Fig. 6.4.
Représentation d'un « système conjugué minimum ».

Dans les systèmes conjugués, les électrons de liaisons ne seront plus localisés dans une orbitale moléculaire présente entre deux atomes mais délocalisés, repartis dans des orbitales moléculaires dont celle(s) de plus basse énergie recouvre au moins trois atomes.

La délocalisation a deux conséquences : structurale et énergétique.

Conséquence structurale
Pour que la conjugaison soit possible, un recouvrement latéral des orbitales p est nécessaire. Les axes des orbitales p doivent être parallèles, ce qui implique que *la molécule ou la partie de molécule* conjuguée *soit plane*.

Conséquence énergétique : stabilisation
Plus les orbitales moléculaires liantes recouvriront d'atomes, plus leurs énergies seront basses. Donc, plus le système conjugué sera grand, plus la molécule sera stable. *L'énergie résultant de la stabilisation par conjugaison est appelée énergie de résonance.*

2. Exemple d'un système conjugué : étude du buta-1,3-diène par la théorie des orbitales moléculaires (OM). Mise en évidence de l'énergie de résonance

La théorie des orbitales moléculaires consiste à combiner linéairement les fonctions mathématiques (fonctions d'ondes) correspondant à chaque orbitale atomique. À partir de n OA p on formera n OM π (voir chap. 1). Deux combinaisons des orbitales sont possibles : additives et soustractives.

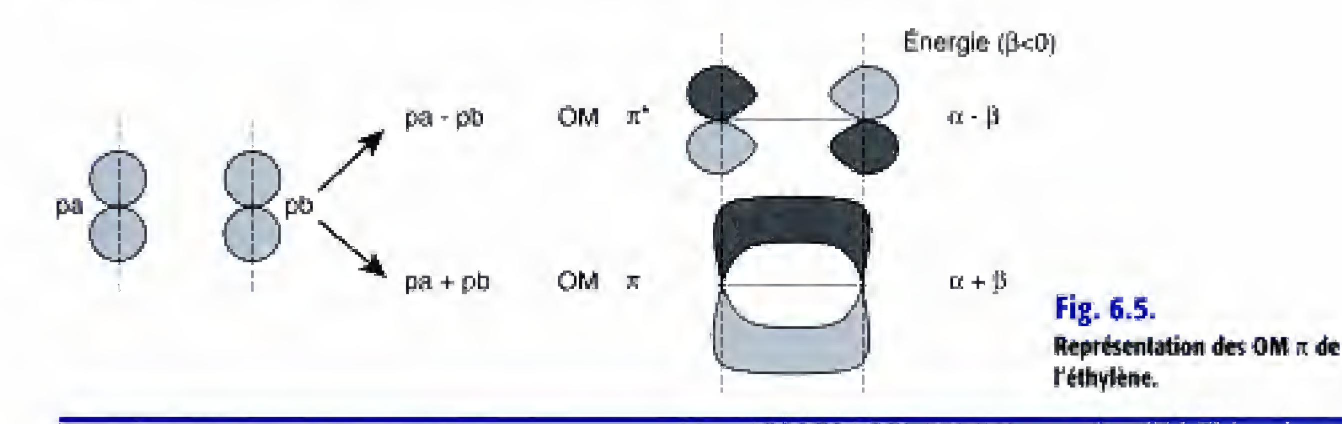


Fig. 6.5. Représentation des OM π de l'éthylène.

Dans le cas du buta-1,3-diène, les quatre OA p conduisent à la formation de quatre OM π.
La détermination des énergies et de la géométrie des orbitales moléculaires formées à partir des quatre orbitales atomiques p donne le résultat suivant :
Pour faire apparaître l'énergie de résonance, il suffit de comparer l'énergie des quatre électrons à l'intérieur du système conjugué à celle de quatre électrons dans un système non conjugué (deux molécules d'éthylènes).
À l'état fondamental, les quatre électrons sont présents dans les deux orbitales liantes π_1 et π_2 (deux électrons appariés dans chaque orbitale).
L'énergie totale de ces quatre électrons est donc :

$$\underset{(2 \text{ électrons dans } \pi_1)}{2(\alpha + 1{,}6\beta)} + \underset{(2 \text{ électrons dans } \pi_2)}{2(\alpha + 0{,}6\beta)} = 4\alpha + 4{,}4\beta$$

Pour un système de même nombre d'électrons (4) mais non conjugué on aurait : 4 fois l'énergie d'un électron dans une orbitale π_1 de l'éthylène : $4(\alpha + \beta) = 4\alpha + 4\beta$.
La différence d'énergie est donc $(4\alpha + 4{,}4\beta) - (4\alpha + 4\beta) = +0{,}4\beta$.
Il y a abaissement de l'énergie donc stabilisation car β est négatif.

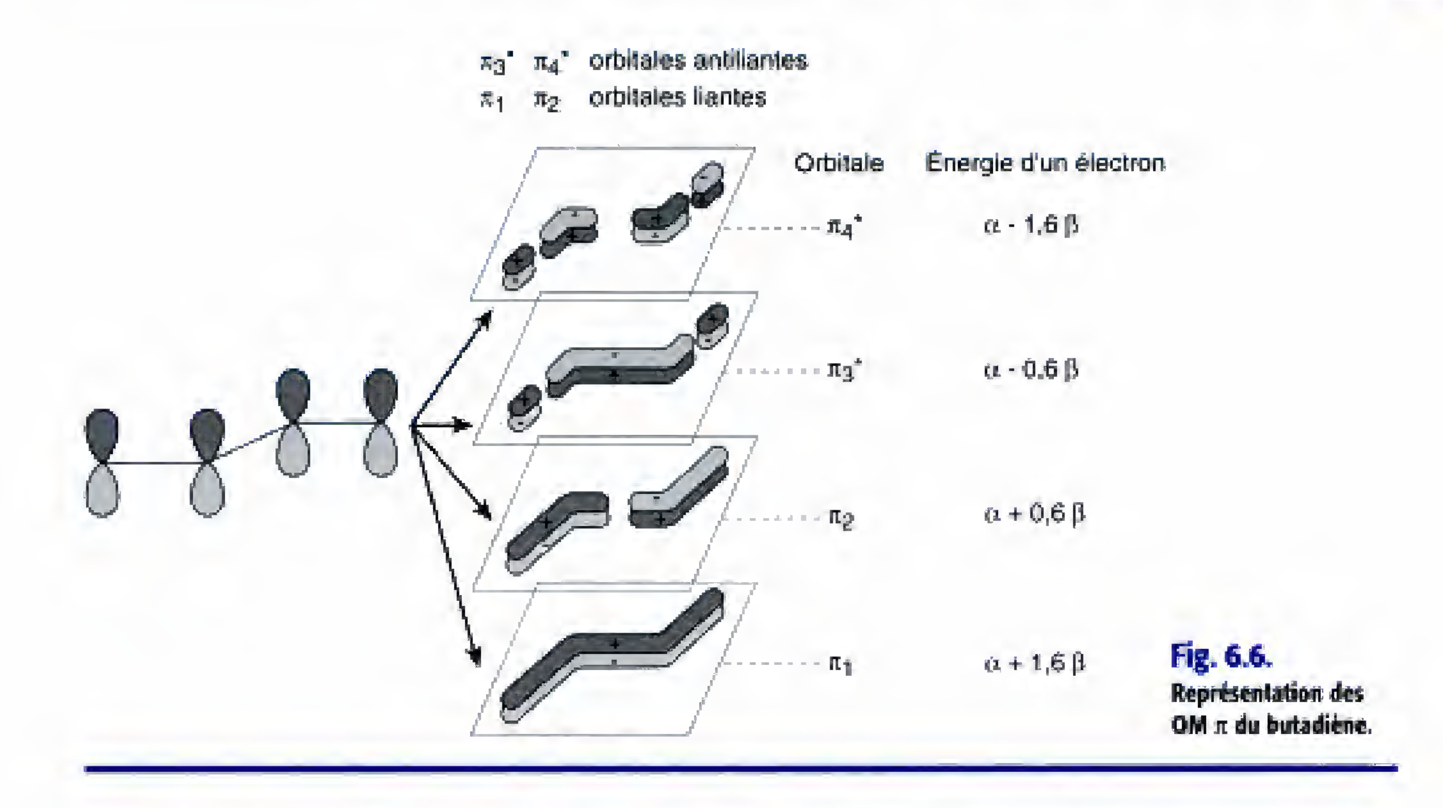


Fig. 6.6.
Représentation des OM π du butadiène.

3. Caractéristiques des polyènes (composés pluriéthyléniques) conjugués

L'allène, bien que possédant deux doubles liaisons n'est pas conjugué. Comme nous l'avons vu, les doubles liaisons sont dans deux plans perpendiculaires. Le recouvrement latéral des orbitales p pour former une orbitale recouvrant les trois carbones n'est donc pas possible, car il n'y a pas trois orbitales p sur trois carbones voisins avec leurs axes parallèles. Les doubles liaisons sont indépendantes.

Le buta-1,3-diène est un système conjugué lorsqu'il se trouve en conformation plane. L'abaissement de l'énergie interne de la molécule qui résulte de la conjugaison favorise les deux conformations planes qui sont majoritaires dans l'équilibre conformationnel.

Le penta-1,4-diène $H_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH = CH_2$ n'est pas conjugué car les deux doubles liaisons sont séparées par un carbone d'hybridation sp^3 (carbone n° 3).

Pour qu'un polyène soit conjugué, il faut qu'il présente, comme le buta-1,3-diène, une alternance de simples et de doubles liaisons.

4. Molécules aromatiques, caractère aromatique, règle de Hückel

Lorsque la conjugaison est cyclique la stabilisation qui en résulte est considérablement plus importante que dans les systèmes conjugués non cycliques. La molécule est alors dite aromatique. Le benzène est l'exemple type de molécule aromatique.

a. *Le benzène*

Pour illustrer ce partage des électrons, on représente parfois le benzène avec un cercle symbolisant les six électrons π délocalisés.

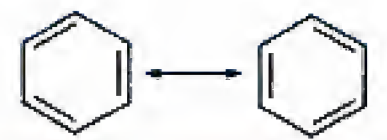


Fig. 6.7.
Représentation des formes mésomères du benzène.

Le benzène est plan. Les deux formes mésomères qui ont le plus de poids sont non chargées. Toutes les liaisons carbone-carbone du benzène ont la même longueur, intermédiaire entre une simple et une double liaison. La densité électronique est la même sur les six atomes de carbone.

b.. *Étude du benzène par la théorie des orbitales moléculaires*

À partir des 6 OA p, on forme 6 OM π : 3 liantes et 3 antiliantes :

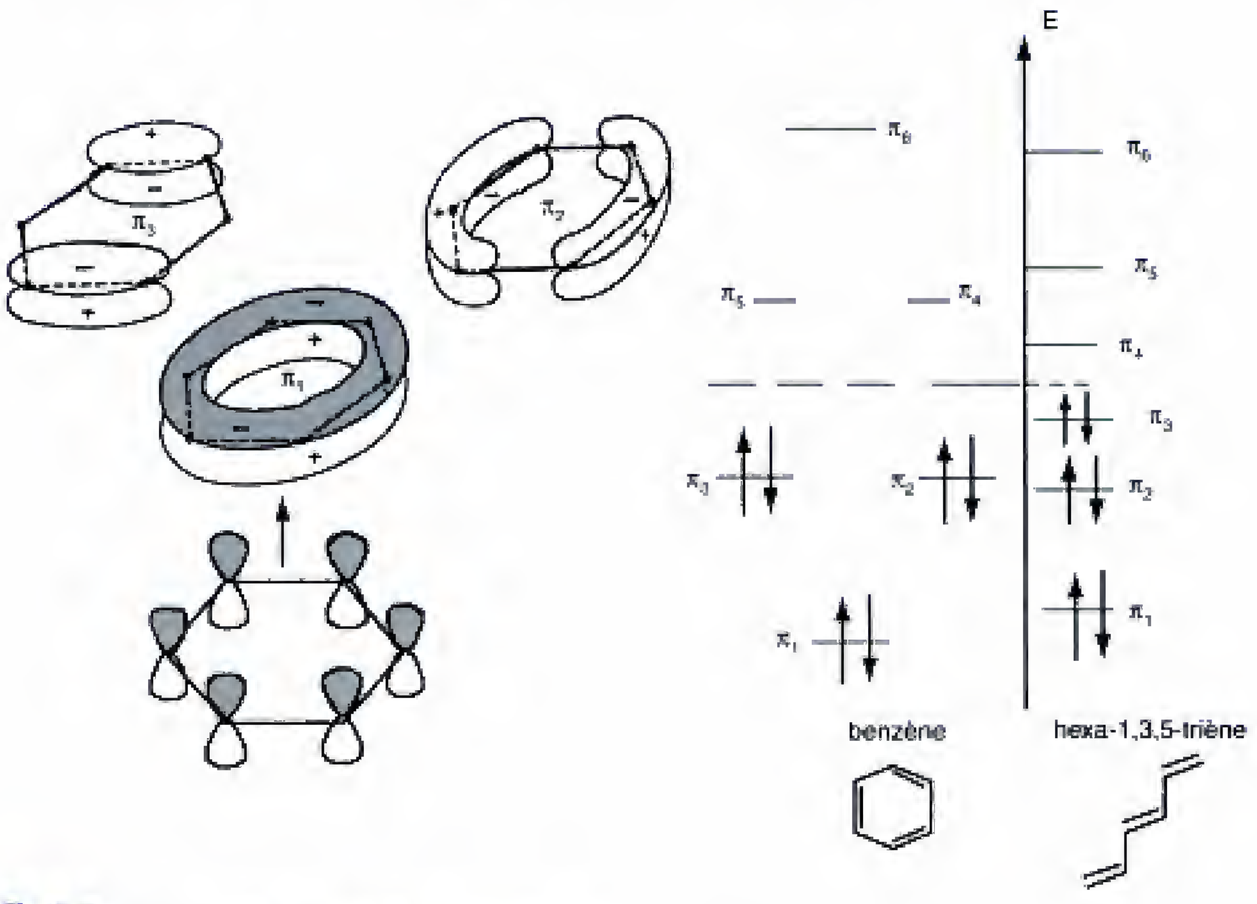


Fig. 6.8.
Orbitales moléculaires du benzène et de l'hexa-1,3,5-triène.

La stabilisation résultant de la délocalisation des électrons (énergie de résonance) dans le benzène est de 153 $kJ.mol^{-1}$. Dans l'hexa-1,3,5-triène, qui peut être considéré comme un benzène ouvert, l'énergie de résonance est de seulement 24 $kJ.mol^{-1}$.

c. *Caractère aromatique*

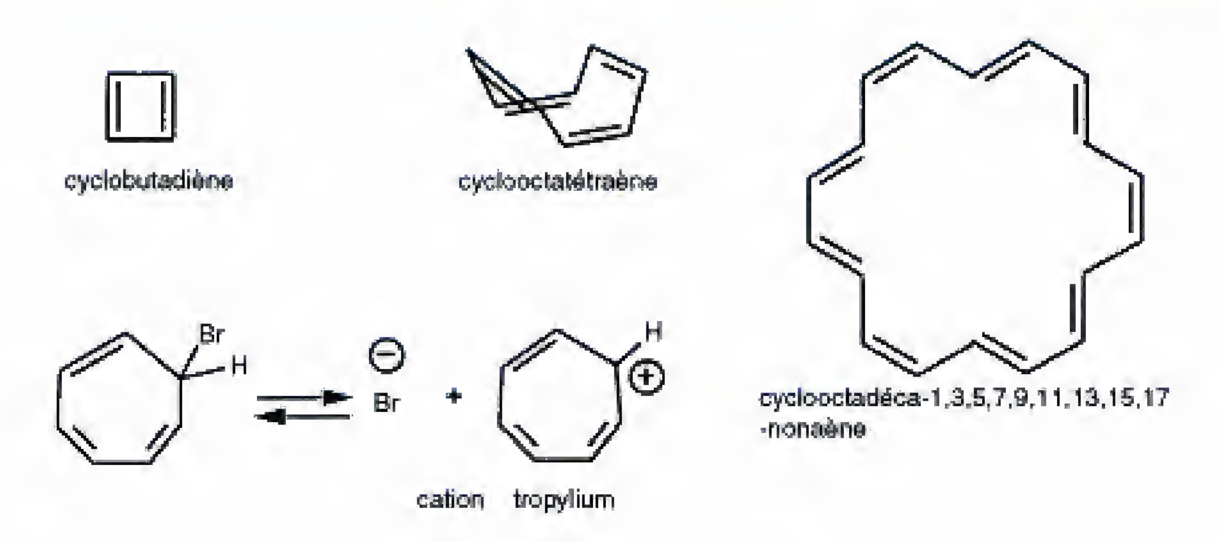
L'ensemble des propriétés physiques, chimiques et spectrales, résultant comme pour le benzène de la valeur élevée de l'énergie de résonance constitue le caractère aromatique.

Cette plus grande stabilité se traduit notamment par une résistance vis-à-vis des acides forts qui détruisent les polyènes non aromatiques. Les molécules aromatiques donnent des réactions de substitutions avec des réactifs qui s'additionnent sur les doubles liaisons des éthyléniques ou les détruisent en formant des polymères.

■ *« L'odeur des électrons ».*
Le terme aromaticité fut introduit au XIX[e] siècle pour caractériser des molécules qui possèdent, entre autres points communs, le même arôme. En fait les molécules aromatiques qui possèdent des groupements donneurs d'électrons ont une odeur différente de celles qui portent des groupements attracteurs.

d. *La règle de Hückel et ses applications*

Une molécule aromatique possède 4n + 2 (n étant un nombre entier) électrons présents dans un système cyclique d'orbitales p. Dans le cas du benzène il y a 6 électrons dans le système des orbitales π donc n = 1.



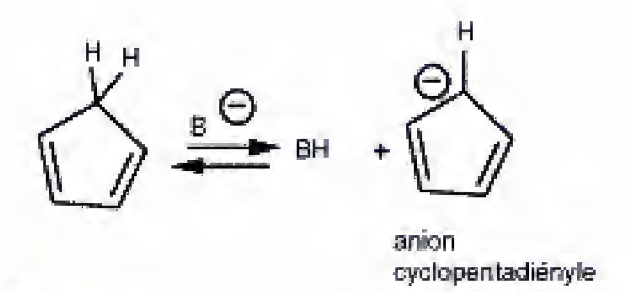


Fig. 6.9.
Exemples d'application de la règle de Hückel. Le cation tropylium et l'anion cyclopentadiényle portent un hydrogène par carbone.

Cyclobutadiène : molécule antiaromatique.

Le cyclobutadiène qui possède quatre électrons dans un système π conjugué cycliquement ne répond pas à la règle de Hückel, il n'est pas aromatique.
Cette molécule est très instable : elle existe uniquement à très basse température. Un système d'orbitales π conjuguées cycliquement qui contient 4n électrons *déstabilise* la molécule qui est dite *antiaromatique*.

Cyclooctatétraène : molécule non aromatique.

Cette molécule possède un système de huit électrons p ; elle n'est donc pas aromatique. Elle n'est pas non plus antiaromatique car elle n'est pas conjuguée. Les deux doubles liaisons sont dans des plans différents.

Cyclooctadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaène : molécule aromatique.

La molécule possède neuf doubles liaisons donc dix-huit électrons π. Cette molécule cyclique conjuguée plane est aromatique car elle satisfait à la règle de Hückel avec n = 4.

Anion cyclopentadiényle : ion aromatique.

Le cyclopentadiène n'est pas aromatique car il présente un carbone hybridé sp^3 qui interrompt la conjugaison cyclique. Le cyclopentadiène est relativement acide (pKa = 16, voir § II.D.5.a), l'un des protons du groupement CH_2 peut en effet être arraché par une base.
Cet anion est particulièrement stable car il est aromatique. Il possède en effet six électrons p dans un système cyclique conjugué. La stabilisation de cet anion peut être représentée par l'écriture de trois formes mésomères. La charge négative est répartie sur trois sommets. D'une manière générale, tout ce qui concourt à la répartition des charges stabilise la molécule.

Cation tropylium : ion aromatique.

Le 1-bromocyclohepta-2,4,6-triène a la propriété de s'ioniser beaucoup plus facilement que la plupart des autres composés halogénés. Il se forme un cation, le cation tropylium qui est très peu réactif car très stable. Cette stabilité est la conséquence de l'aromaticité du cation tropylium. En effet, le cation tropylium possède six électrons π répartis sur les sept sommets du cycle.

▪ *Le cyclopentadiène et le 1-bromocyclohepta-2,4,6-triène ne sont pas aromatiques.*

5. Systèmes conjugués non-aromatiques

a. *Anion carboxylate, définition de l'échelle des pKa*

L'ionisation des acides carboxyliques conduit aux anions carboxylates.
Le proton porté par la fonction carboxyle est mobile, nettement plus mobile que le proton porté par l'oxygène des alcools. Cette acidité s'exprime par la notation pKa.
On mesure ainsi, pour les acides carboxyliques des pKa = 5 et des pKa = 15 pour les alcools.
Pour évaluer l'acidité, on utilise la notation pKa qui est définie à partir de l'équilibre de dissociation.

$$H{-}A \underset{}{\overset{Ka}{\rightleftharpoons}} H^{\oplus} + A^{\ominus} \qquad Ka = \frac{[H^{\oplus}][A^{\ominus}]}{[H{-}A]}$$

$$pKa = -\log Ka = \log\frac{1}{Ka}$$

Fig. 6.10.
Équilibre de dissociation d'un acide HA.

L'acidité résulte de la stabilisation de l'anion carboxylate après départ du proton. Cette délocalisation est représentée par l'écriture de deux formes mésomères d'égale énergie. La charge négative est donc partagée entre les deux oxygènes.

Fig. 6.11.
Dissociation de l'acide carboxylique et délocalisation de la charge négative.

b. *Anion énolate*

L'hydrogène placé sur le carbone en α d'un groupement carbonyle est mobile (pKa = 20). Cette acidité est nettement plus faible que celle des acides carboxyliques. Il faut toutefois rapprocher cette valeur du pKa des alcanes (pKa 50).
Comme dans le cas de l'anion carboxylate, cette mobilité est due à la stabilité de l'anion énolate dont la charge négative est délocalisée.

forme
la plus représentative

Fig. 6.12.
Formation et stabilisation de l'anion énolate.

Cette délocalisation est représentée par l'écriture de deux formes mésomères. Contrairement à l'anion carboxylate, les deux formes n'ont pas le même poids. L'une présente, en effet, une charge négative sur le carbone atome, peu électronégatif. Cette forme a donc moins de poids que celle pour laquelle la charge négative est sur l'oxygène. L'anion énolate est donc moins stable que l'anion carboxylate. C'est ce qui explique la plus grande mobilité des protons des acides carboxyliques.

D'une manière très générale, la mobilité des protons (acidité) est déterminée par la stabilité de l'anion résultant du départ du proton.

■ *La polarisation de la liaison O-H n'explique pas la mobilité des hydrogènes ; elle intervient uniquement sur la cinétique d'ionisation mais pas sur la position de l'équilibre.*

E. Effet mésomère

On désigne ainsi l'influence de groupements conjugués entre eux. Chaque fois qu'un fragment de molécule comporte au moins trois orbitales p sur trois atomes voisins; il existe des orbitales moléculaires de basse énergie qui recouvrent ces trois atomes (voir fig. 6.4).

Les effets mésomères donneurs sont notés + M, les effets mésomères attracteurs sont notés – M. On représente les effets + M et – M par l'écriture de formes mésomères.

Fig. 6.13.
Effets + M et – M de groupement Z placés sur une double liaison.

III. Exemples de groupements exerçant des effets inducteurs et mésomères

Un groupement qui exerce un effet mésomère possède également un effet inducteur. Ces effets sont d'intensité relative variable. Ils peuvent être de même signe ou de signes contraires.

A. Aldéhydes et cétones éthyléniques

Le groupement C=O exerce un effet – I et – M sur la double liaison. Le résultat est une charge positive partielle partagée entre le carbone du C=O et le carbone en β de l'éthylénique. Cette polarisation a des conséquences structurales et sur la réactivité. Ainsi, les réactifs chargés négativement se fixent sur ces sites positifs.

Fig. 6.14.
Formes mésomères d'une cétone éthylénique.

B. Chlorure de vinyle

Le chlore est inducteur attracteur ; il est hybridé sp^2 lorsqu'il est fixé sur un carbone sp^2 (éthylénique, aromatique, carbonyle…). Le chlore est globa-

lement attracteur, c'est-à-dire que son effet attracteur est d'intensité plus forte que l'effet mésomère.
Dans le chlorure de vinyle, l'effet inducteur attracteur du chlore (– I) est dirigé en sens contraire de l'effet mésomère (+ M). La densité de charge négative sur le chlore est diminuée par l'effet + M. En conséquence, le chlore ne peut pas s'éliminer sous forme de chlorure.

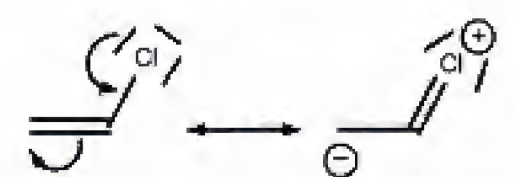


Fig. 6.15.
Effet + M et – I dans le chlorure de vinyle.

C. Comparaison des effets inducteurs et mésomères du chlore et du fluor

Le fluor exerce un effet –I supérieur à celui du chlore ; il est donc fortement attracteur dans les structures aliphatiques. Cependant, lorsqu'il est hybridé sp^2, il exerce un effet donneur +M intense supérieur à celui du chlore dont l'effet + M est faible. Ainsi, l'effet de fluor sur un noyau aromatique entraîne un effet global légèrement donneur. Cela se traduit au niveau des propriétés spectrales (en RMN, voir chapitre 7) et également au niveau des propriétés chimiques. Les dérivés fluorés aromatiques réagissent plus facilement que les dérivés chlorés lors des substitutions électrophiles (voir chapitre 30).
Le recouvrement de l'orbitale 3p du chlore avec celles du noyau aromatique est plus faible que celui des orbitales de 2p du fluor avec celles du noyau aromatique, ce qui explique le faible effet + M du chlore.

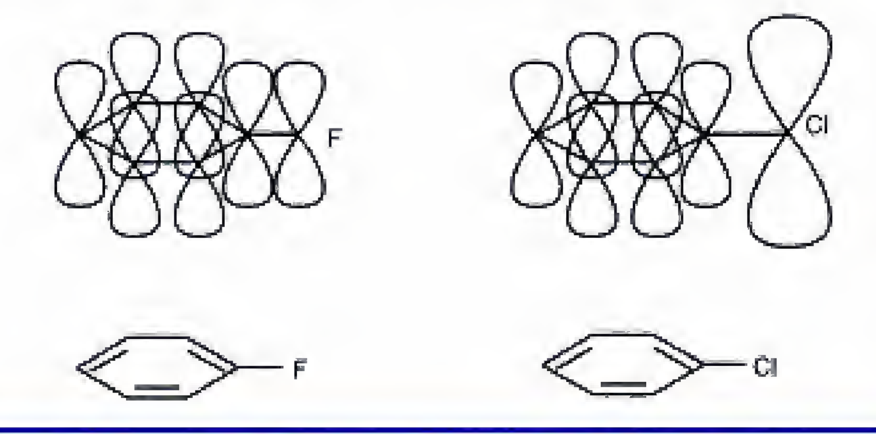


Fig. 6.16.
Interprétation du très faible effet + M du chlore comparé à celui du fluor par la différence des recouvrements entre les orbitales p.

> En conclusion, les effets stériques envisagés dans les chapitres stéréochimie et conformations et les effets électroniques présentés dans ce chapitre déterminent des propriétés spectrales et chimiques des molécules organiques.

POINTS CLÉS

▶ Dans une liaison polarisée, la densité électronique est différente pour les atomes.

▶ Les effets inducteurs – I et + I décrivent les polarisations des liaisons σ.

▶ Les systèmes conjugués comportent des liaisons délocalisées avec des orbitales moléculaires qui recouvrent au moins trois atomes. D'un point de vue géométrique, la molécule conjuguée ou la partie de molécule conjuguée est plane.

▶ Les structures aromatiques sont fortement stabilisées par la conjugaison cyclique. Elles possèdent tout un ensemble de propriétés physiques, chimiques et spectrales qui est le caractère aromatique.

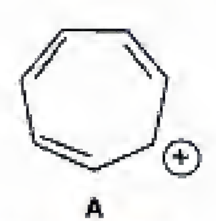
▶ La règle de Hückel précise qu'une molécule ou un ion sont aromatiques lorsqu'ils comportent $4n + 2$ ($n = 0, 1, 2, 3...$) électrons π dans un système conjugué cyclique.

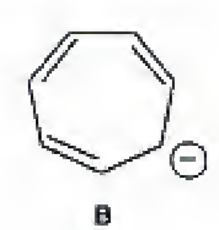
▶ La densité électronique est égale sur les deux oxygènes de l'anion carboxylate. En revanche, la densité électronique est plus faible au niveau du carbone que de l'oxygène de l'anion énolate. Il en résulte une acidité plus élevée des acides carboxylique comparée à celle des hydrogènes situés sur un carbone lié à un carbonyle.

ENTRAÎNEMENT

1. Rouen, 1998.

Indiquez, parmi les structures suivantes, les ions stables.











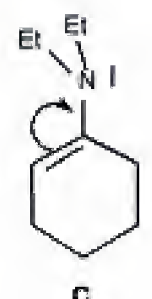


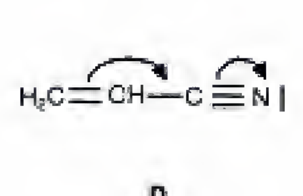
2. Lyon, 1999.

Quelles propositions concernent les déplacements électroniques pouvant conduire à une formule mésomère exacte ?











Méthodes de détermination des structures

7

L'analyse du résultat d'une réaction implique d'abord la séparation des produits. Après avoir vérifié leur pureté, il convient de vérifier leurs structures.
Plusieurs procédés sont généralement associés dans la détermination de la structure d'une molécule inconnue.

I. Analyse centésimale

Elle permet de calculer le pourcentage des éléments C, H, N. Ces déterminations sont basées sur l'analyse des gaz provenant de la combustion totale du produit étudié. On en déduit la formule brute.

Exemple

Déterminez la formule brute d'un produit qui contient uniquement C, H, N, O et dont l'analyse a donné les résultats suivants : C : 55,18 ; H : 10,39 ; N : 16,09 %. Le % d'oxygène est alors calculé par différence.

La formule brute est du type $n(C_aH_bO_cN_d)$ avec a, b, c et d entiers.
Le plus simple est de prendre d = 1 car les atomes d'azote sont généralement peu nombreux. Si on trouve pour a, b, c des valeurs fractionnaires, on en déduit alors qu'il existe plusieurs azotes dans la molécule.
Soit M la masse molaire, si d = 1 on en déduit
$14 = 16{,}09\ M \times 100^{-1}$ M = 87.
$12a = 55{,}18 \times 87 \times 100^{-1} \Rightarrow a = 4$; de même, on détermine b = 9
et c = 1.
La formule brute est du type $n(C_4H_9ON)$, pour déterminer n il faut connaître M.

À partir de la formule brute, on détermine le nombre d'insaturations, c'est-à-dire le nombre de liaisons multiples et de cycles. Dans ce but, on transforme la formule brute en remplaçant les éléments monovalents par de l'hydrogène, les éléments divalents par CH_2 (on peut aussi supprimer les divalents), les trivalents par CH et les quadrivalents par C.
Si l'on obtient une formule brute du type C_nH_{2n+2} le produit ne comporte pas d'insaturation.

1 insaturation pour C_nH_{2n}, 2 pour C_nH_{2n-2}…

II. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La spectroscopie de RMN utilise les propriétés magnétiques des noyaux de certains isotopes de spin non nuls. Les principaux types de spectres sont ceux du proton ^1H et du carbone ^{13}C. Les spectres de ^1H-RMN sont les plus simples, ils fournissent trois principaux types de renseignement :

– Le déplacement chimique qui caractérise la position du signal dans le spectre apporte des renseignements sur l'environnement des protons.

– L'intégration permet de déterminer le nombre de protons qui correspond à chaque signal.

– Le couplage reflète les relations entre les groupes de protons (voisinage).

Les applications de la RMN se développent constamment avec l'augmentation de la puissance des appareillages, l'outil informatique et les méthodes multidimensionnelles.

A. Principe simplifié de la RMN du proton : ^1H- RMN

Les noyaux des atomes d'hydrogènes se comportent comme de petits aimants car ils possèdent un moment magnétique de spin. Les vecteurs champs magnétiques associés aux noyaux sont dirigés dans toutes les directions de l'espace. L'application d'un champ magnétique puissant]-[$_0$ à une population de protons entraine l'alignement des vecteurs champs magnétiques des protons selon deux directions : l'une parallèle au vecteur]-[$_0$ (protons de spin +1/2) l'autre antiparallèle à]-[$_0$ (protons de spin – 1/2). Ces deux orientations sont d'énergie voisine et donc d'abondance comparable.

L'apport d'énergie $\Delta E = h\nu$ à un tel système entraîne l'excitation d'une partie des protons d'état de spin + 1/2 au niveau – 1/2 .

Le retour à l'état initial des protons excités est dénommé relaxation. Selon l'environnement, les protons absorberont pour des valeurs d'énergie différentes.

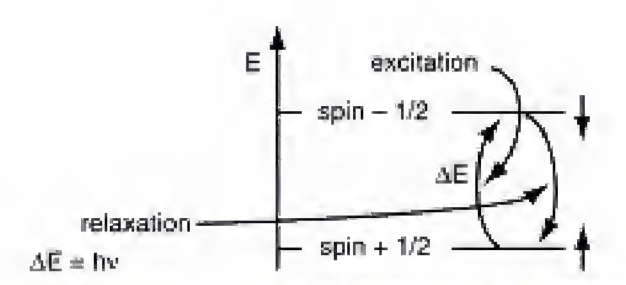


Fig. 7.1. Absorption d'énergie permettant le passage au niveau excité.

B. Déplacement chimique

> Des protons de même environnement ont le même déplacement chimique ; ils sont dits équivalents.

1. Échelle des déplacements chimiques

L'utilisation d'une échelle en fréquence ne serait pas d'usage facile car, pour un même proton, cette fréquence varie selon la nature du spectro-

graphe utilisé. On préfère l'echelle en ppm (partie par millon) qui est définie ainsi.

$$\delta_i = \frac{\nu_i - \nu_0}{\nu_0}$$

δ_i = déplacement chimique du proton H_i.
ν_i = fréquence d'absorption de H_i.
ν_0 = fréquence d'absorption de la référence.
Les protons de la plupart des molécules absorbent entre 0 et 15 ppm.

2. Référence : le tétraméthylsylane TMS

Le tétraméthylsylane possède 12 protons équivalents. Il donne donc un signal unique et intense. Les protons du TMS ont un déplacement chimique différent de ceux des molécules usuelles. Enfin, c'est un produit volatil aisément éliminé de l'échantillon.

CH_3
|
$CH_3 — Si — CH_3$
|
CH_3

Fig. 7.2. **Structure du TMS, étalon interne.**

3. Échantillon utilisé pour effectuer une RMN

Les spectres de RMN sont réalisés en solution diluée (1 à 2 mg) du produit étudié dans 0,5 mL de solvant. Afin d'éviter que les signaux du solvant ne masquent ceux du produit étudié on utilise des solvants deutériés ne contenant pas de protons (le deutérium n'absorbe pas en RMN) tels que $CDCl_3$ (deutérochloroforme) ou D_2O (eau lourde).
On peut souvent récupérer après enregistrement du spectre le produit contenu dans le tube de RMN.

4. Valeurs des déplacements chimiques

Les déplacements chimiques approximatifs pour une série de protons sont indiqués ci-dessous.
Les protons présents sur des hétéroatomes peuvent absorber dans des zones de déplacement chimique plus larges que celles de protons situés sur des carbones. Les déplacements chimiques varient pour ces protons en fonction de la concentration du produit étudié et de la nature du solvant.
Ex.: RO**H** δ = 2 à 6 ppm ; RCOO**H** δ = 10 à 14 ppm ; N**H** δ = 2 à 7 ppm.

5. Interprétation du phénomène de déplacement chimique

Le champ $\mathcal{H}$ reçu par un proton présent dans une molécule diffère du champ $\mathcal{H}_0$ émis par l'appareil. Les électrons de liaisons constituent des écrans qui atténuent localement le champ.
Donc une densité électronique élevée autour d'un proton sera un écran efficace. Un champ magnétique élevé sera nécessaire pour que ce proton absorbe. Le proton est dit blindé : il absorbe à champ fort.

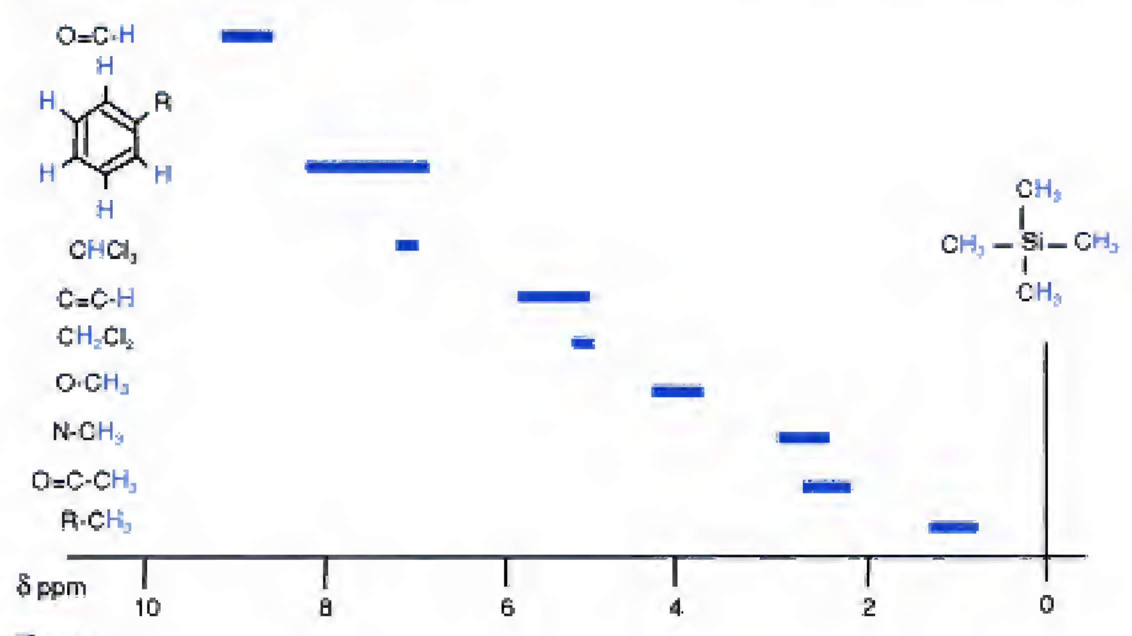


Fig. 7.3.
Principaux déplacements chimiques.

Inversement si l'écran est faible, le proton est dit déblindé : il absorbe à champ faible.
Ex. : comparaison du déplacement chimique du méthane avec celui des dérivés chlorés du méthane. Examinons d'abord le cas du chlorométhane. L'atome de chlore étant inducteur attracteur, la liaison C-Cl est polarisée. Cette polarisation se transmet, en s'atténuant aux liaisons voisines. Il en résulte une diminution de la densité électronique et donc de l'écran au niveau des hydrogènes. Un champ plus faible que pour le méthane permet aux protons de CH_3Cl d'absorber.

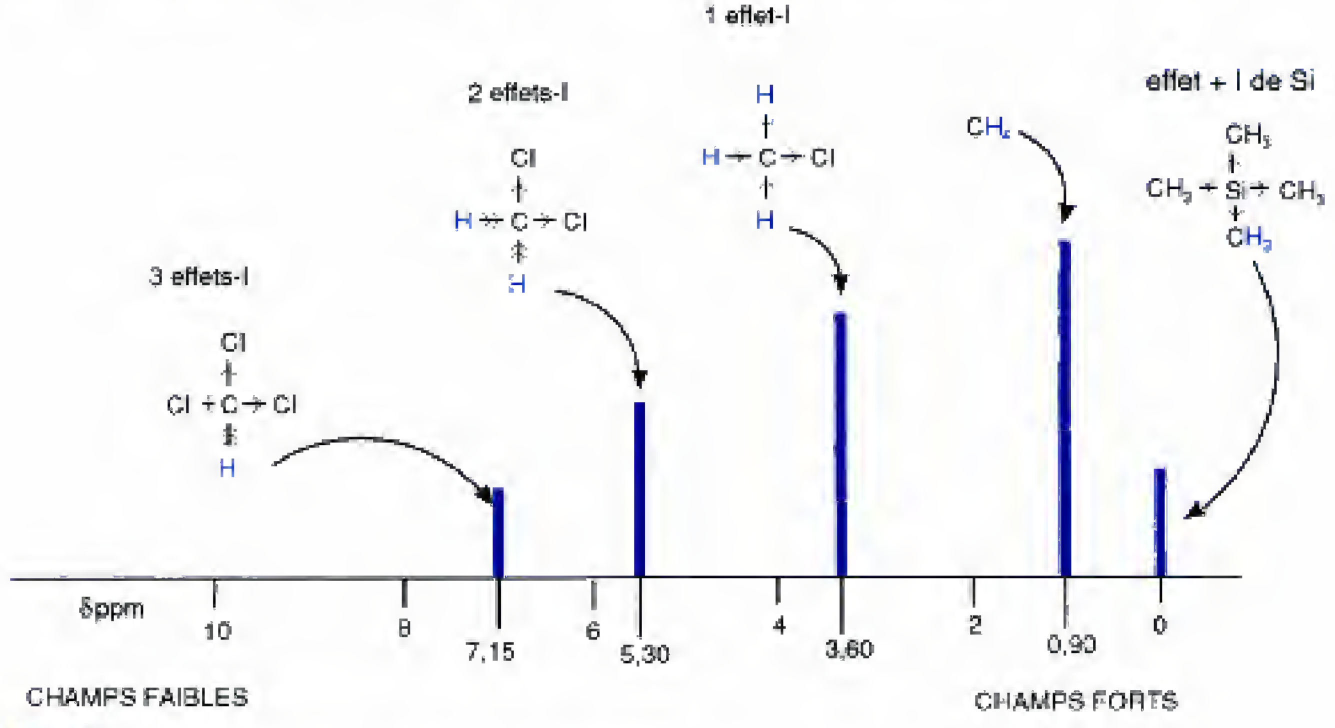


Fig. 7.4.
Influence des effets inducteurs du chlore sur le déplacement chimique.

L'accumulation des effets inducteurs attracteurs des halogènes dans CH_2Cl_2 et dans $CHCl_3$ entraîne des absorptions à champ encore plus faible.

D'une manière générale, les groupements attracteurs déblindent les hydrogènes situés à proximité.
Inversement, les substituants donneurs blindent les protons à proximité. Ainsi, le silicium moins électronégatif que le carbone blinde les protons du TMS.

C. Intégration

Dans un spectre de RMN, la surface comprise sous chaque pic est proportionnelle au nombre de protons qui correspond à ce signal.
Cette surface est mesurée par l'appareil lorsque l'on enregistre le spectre selon le mode intégration. Dans l'exemple du spectre de la 1-chloropropan-2-one, l'intégration du pic à $\delta = 2$ ppm est une fois et demie celle du pic à 4 ppm.

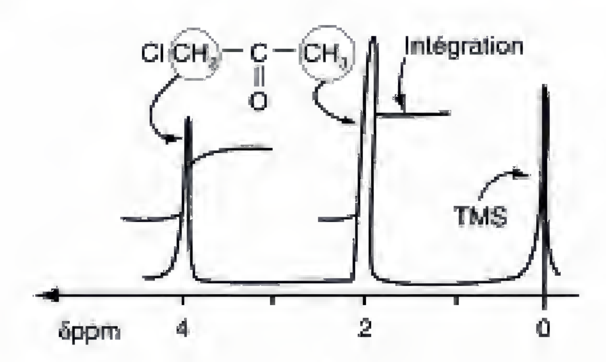


Fig. 7.5.
Intégration : on compare la hauteur des marches.

D. Couplage

Considérons le cas de deux protons ayant des environnements différents (protons inéquivalents) et portés par deux carbones voisins. Chacun des deux protons ne se présentera pas sous forme d'un signal unique mais d'un signal multiple : doublet. Ces deux protons sont dits couplés entre eux et la distance séparant les pics constituant les doublets est la constante de couplage, notée J, elle est mesurée en Hz. Le déplacement chimique de chacun des protons se situe au milieu des doublets.

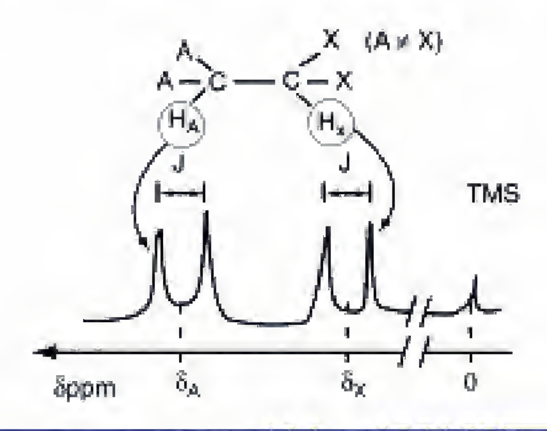


Fig. 7.6.
Couplage de 2 protons iné-quivalents.

1. Interprétation

Nous avons vu que les noyaux des protons se comportent comme de petits aimants qui peuvent avoir deux orientations possibles.
Dans environ la moitié des molécules, les vecteurs champ magnétique des protons H_A seront dirigés dans le même sens que H_0 et les protons H_X situés proches de H_A recevront un champ magnétique supérieur à celui appliqué par l'appareil. Inversement, dans l'autre moitié des molécules, les vecteurs champ magnétique des protons H_A seront dirigés dans le sens inverse de H_0 et les protons H_X situés proches de H_A subiront un champ magnétique inférieur à celui appliqué par l'appareil. En conséquence les protons H_X recevront pour deux valeurs l'énergie électromagnétique pour lesquels ils absorbent.
Le couplage s'atténue avec le nombre de liaisons séparant les protons couplés. On note singulet (s) un signal unique (non couplé), doublet (d) signal double, triplet (t) signal triple, quadruplet (q) signal quadruple, quintuplet (p) multiplicité de 5, hexuplet (h_x) multiplicité de 6.

Cas de deux groupes de protons couplés entre eux.
Ex. : le 1,1,2-trichoroéthane. Ce spectre est d'abord interprété en considérant les déplacements chimiques et les intégrations.

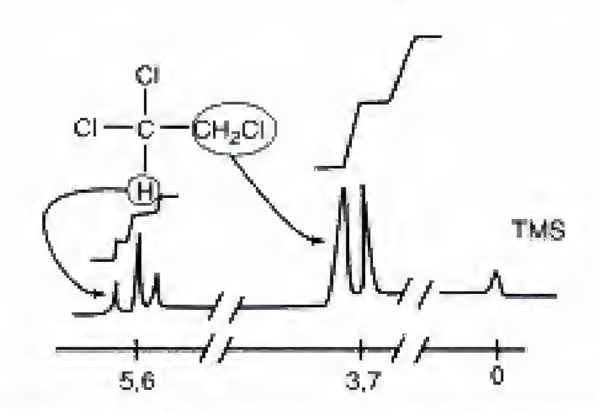


Fig. 7.7. Multiplicité des signaux du 1,1,2-trichloroéthane.

Déplacement chimique (δ ppm)	Multiplicité	Intégration	Attribution
3,7	d	2	CH_2
5,6	t	1	CH

Interprétation du signal (triplet) multiple à 5,6 ppm :
chaque proton du CH_2 peut prendre deux valeurs de spin, il y aura donc trois populations de molécules
– molécules où les deux protons seront de spins – 1/2 ;
– molécules où l'un des protons sera de spin – 1/2 et l'autre de spin +1/2 ; ce deuxième cas est de probabilité double.
– molécules où les deux protons seront de spins +1/2.
En conséquence le proton CH absorbe pour trois fréquences différentes.

> On constate que lorsque un premier groupe de proton est couplé *par la même constante de couplage* avec n protons, le signal du premier groupe de protons apparaît sous forme de n+1 pics.

Ainsi, dans le spectre du bromure d'éthyle, le signal du CH_2 est un quadruplet à 3,4 ppm. Ce CH_2 est en effet couplé avec trois protons dont les spins sont répartis en quatre populations.

▪ *Les hauteurs de chaque pics composant le signal sont le résultat du développement du triangle de Pascal.*

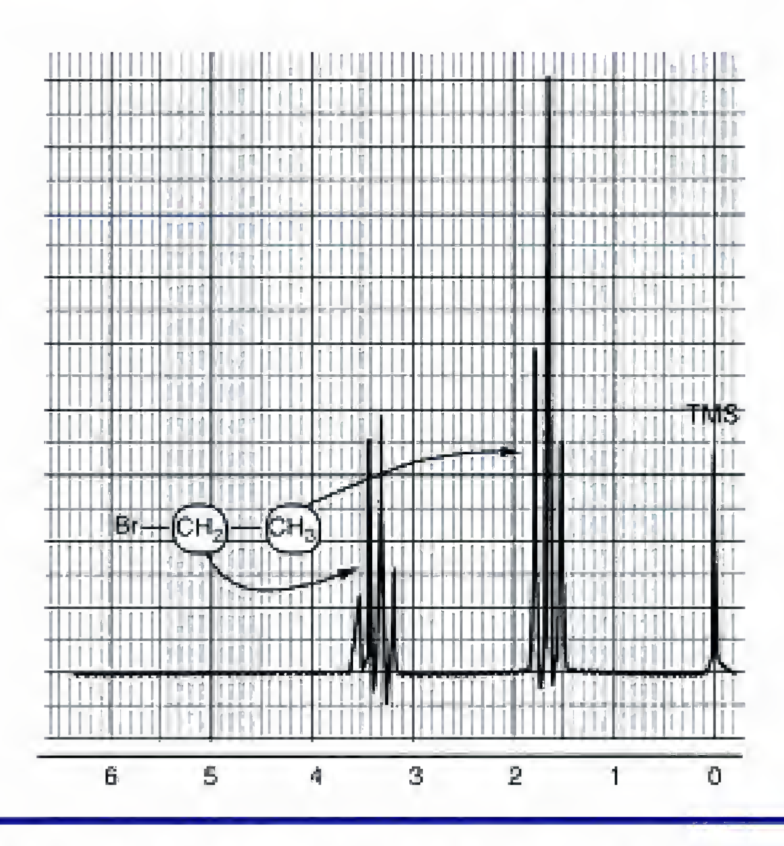


Fig. 7.8.
Exemple du bromure d'éthyle.

De même, le bromure d'isopropyle (2-bromo propane) se présente sous forme d'un septuplet à 3,4 ppm (le proton situé sur le carbone portant le brome est couplé par la même J aux six protons des méthyles) et d'un doublet vers 1,2 ppm.

Seuls des protons inéquivalents et proches sont couplés entre eux.

Ainsi, le spectre du 1,2-dicloroéthane ne comporte qu'un seul signal alors que le 1-chloro-2-fluoroéthane comporte 2-triplets avec une faible différence de déplacement chimique.

2. Valeurs des constantes de couplage

Les valeurs sont données en Hz car le couplage ne dépend pas de l'appareil utilisé.

H–C–C–H : J = 7 Hz

H–C–C–C–H : 0 < J < 1 Hz

H–C–C(=O)–C–H : J = 0 Hz

H–C–O–C–H : J = 0 Hz

O=C(H)–CH : J = 2 Hz

– Protons éthyléniques :

$H_2C=$ (géminés)	$H\text{–}C=C\text{–}H$ (cis)	$H\text{–}C=C\text{–}H$ (trans)
J = 0 – 2 Hz	J = 5 – 8 Hz	J = 12 – 17 Hz

Fig. 7.9.
Principales constantes de couplages.

La mesure de la constante de couplage permet de connaître la configuration d'un éthylénique.

E. Échange isotopique

Les protons portés par des hétéroatomes sont susceptibles d'être échangés. Les liaisons hydrogènes facillitent les échanges de protons entre les molécules. L'addition d'un excès de D_2O à l'échantillon entraîne la disparition du signal du proton échangeable et à l'apparition d'un signal à environ 5,5 ppm dû à HOD. Il faut remarquer que dans la plupart des cas, les protons portés par des hétéroatomes, ne couplent pas avec ceux des carbones voisins. Les signaux des protons portés par des hétéroatomes se présentent souvent sous forme de signaux larges.



Fig. 7.10.
Échange isotopique, exemple d'un alcool.

III. Infrarouge

A. Principe

Le rayonnement infrarouge induit des mouvements des atomes les uns par rapport aux autres. On distingue deux types de mouvement des atomes. Les liaisons sont assimilables à des petits ressorts.

– Les élongations des liaisons : vibrations de valences.

– Les déformations des angles des liaisons. Ces dernières donnent lieu à des aspects complexes difficilement interprétables, caractéristiques de chaque produit qui constituent ainsi la zone des empreintes digitales.

> On s'intéresse donc uniquement aux absorptions dues aux élongations des liaisons. Les spectres IR indiquent la nature des fonctions présentes dans une molécule.

B. Principales absorptions dues aux élongations des liaisons

L'échelle des spectres IR est exprimée en nombre d'ondes.

La conjugaison abaisse d'environ 20 cm^{-1} le nombre d'onde d'absorption des fonctions conjuguées (cétones α-éthyléniques...).

Les fonctions associées par liaisons hydrogène donnent des absorptions intenses.

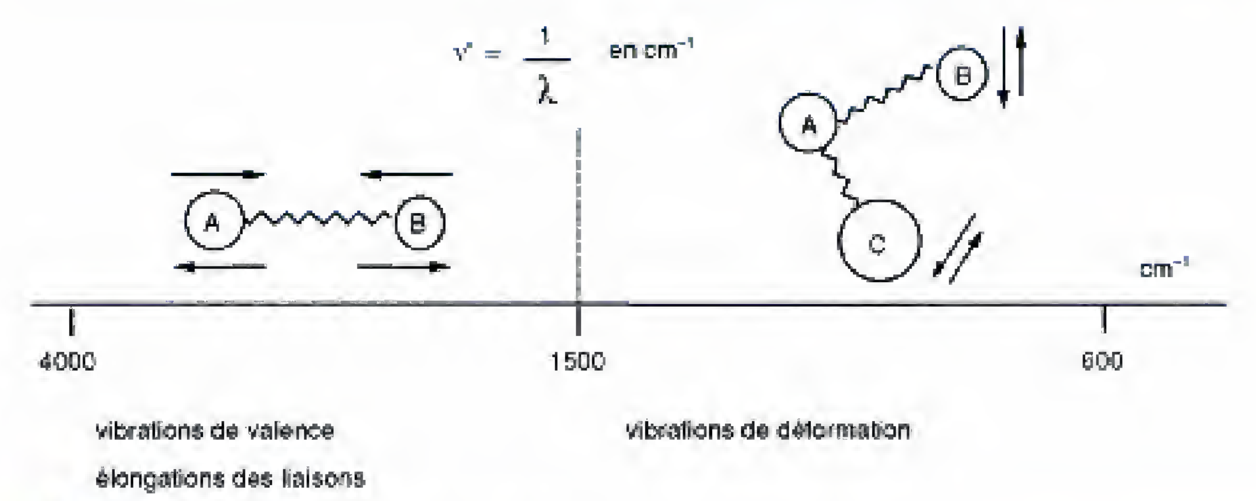


Fig. 7.11.
Définition du nombre d'onde ν' et échelle des spectres IR.

Doubles liaisons

$\nu'_{C=C}$: 1650

$\nu'_{C=O}$: 1720-1730 ester ; 1720 aldéhyde, cétone, acide ; 1670 amide

Triples liaisons

$\nu'_{C\equiv C-}$: 2200 acétylénique

$\nu'_{C\equiv CH}$: 2100

$\nu'_{C\equiv N}$: 2250 nitrile

Simples liaisons

ν'_{C-H} : 2900-3100

ν'_{O-H} ν'_{N-H} : 3200-3600

$\nu'_{\equiv C-H}$: 3300

Fig. 7.12.
Principales absorptions dues aux élongations de liaison exprimées en cm⁻¹.

C. Étude de la liaison hydrogène en IR

L'absorption due aux liaisons hydrogène-hétéroatome est souvent complexe. Dans l'exemple des alcools, on observe en fait deux absorptions : une large due aux OH associées par des liaisons hydrogènes et une fine due aux OH non associés par des liaisons hydrogènes (OH libres).

Il existe deux possibilités pour l'établissement d'une liaison hydrogène : les liaisons intermoléculaires et les liaisons intramoléculaires.

L'IR permet de différencier ces deux types de liaisons en enregistrant des spectres à des concentrations différentes. En effet, l'augmentation de la dilution de la solution de la substance étudiée diminuera les possibilités d'associations par liaison hydrogène intermoléculaire. En revanche, la variation de la concentration n'affectera pas une liaison hydrogène intramoléculaire.



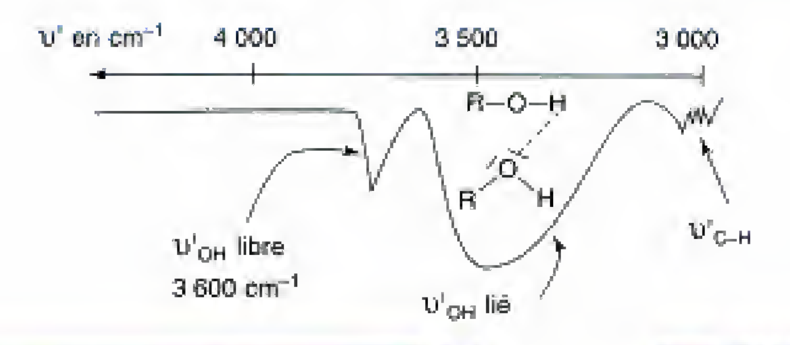


Fig. 7.13. Représentation de la partie du spectre IR qui correspond à l'absorption de la fonction alcool.

IV. Ultraviolet (UV)

La spectroscopie ultraviolet est plus un procédé de dosage qu'une méthode de détermination des structures.

A. Principe

Le rayonnement ultraviolet est un rayonnement très énergétique, de courte longueur d'onde. Le rayonnement UV est capable d'induire le passage d'un électron d'une orbitale liante dans une orbitale antiliante. Les absorptions UV d'une molécule sont définies par deux paramètres :
– λmax : longueur d'onde d'absorption maximum qui indique la position de l'absorption dans l'échelle des longueurs d'onde ;
– ε : coefficient d'absorption moléculaire qui représente l'intensité de l'absorption mesurée à λmax.

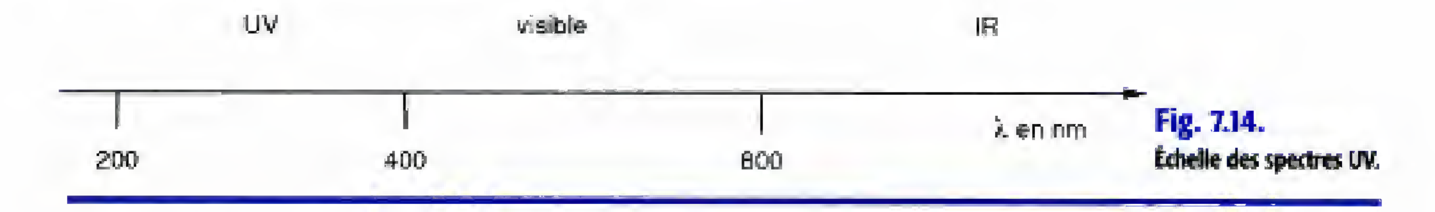


Fig. 7.14. Échelle des spectres UV.

B. Application quantitative de l'UV

L'UV est couramment utilisé pour les dosages de médicament ou comme procédé de détection associé aux techniques chromatographiques. On applique la relation de Beer Lambert.

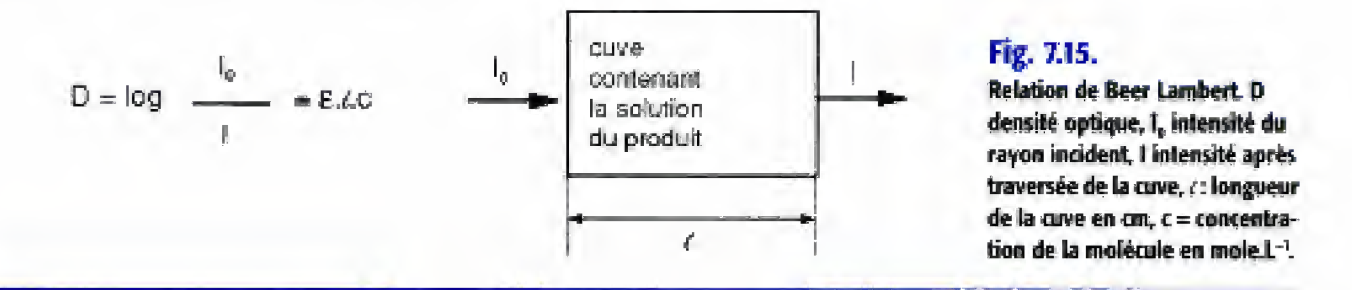


Fig. 7.15. Relation de Beer Lambert. D densité optique, I_0 intensité du rayon incident, I intensité après traversée de la cuve, ℓ : longueur de la cuve en cm, c = concentration de la molécule en mole.L⁻¹.

C. Relation entre le maximum d'absorption et la structure

La transition d'un électron d'une orbitale liante dans une orbitale antiliante ne peut se faire que dans des orbitales de même type.

1. Spectre UV de l'éthylène

La transition entre les orbitales σ et σ* n'est pas possible car elle demande trop d'énergie. En revanche, si on apporte une énergie ΔE_1 elle permet le passage d'un électron de l'orbitale π dans l'orbitale π*. Un rayonnement très énergétique donc de très courte λ est nécessaire.

2. Spectre UV du buta-1,3-diène

Si l'on considère le système π du butadiène, la différence d'énergie ΔE_2 est plus petite que ΔE_1, car la conjugaison stabilise l'orbitale π_3*. Le passage $\pi_2 \rightarrow \pi_3^*$ demande moins d'énergie. ε est également augmenté.

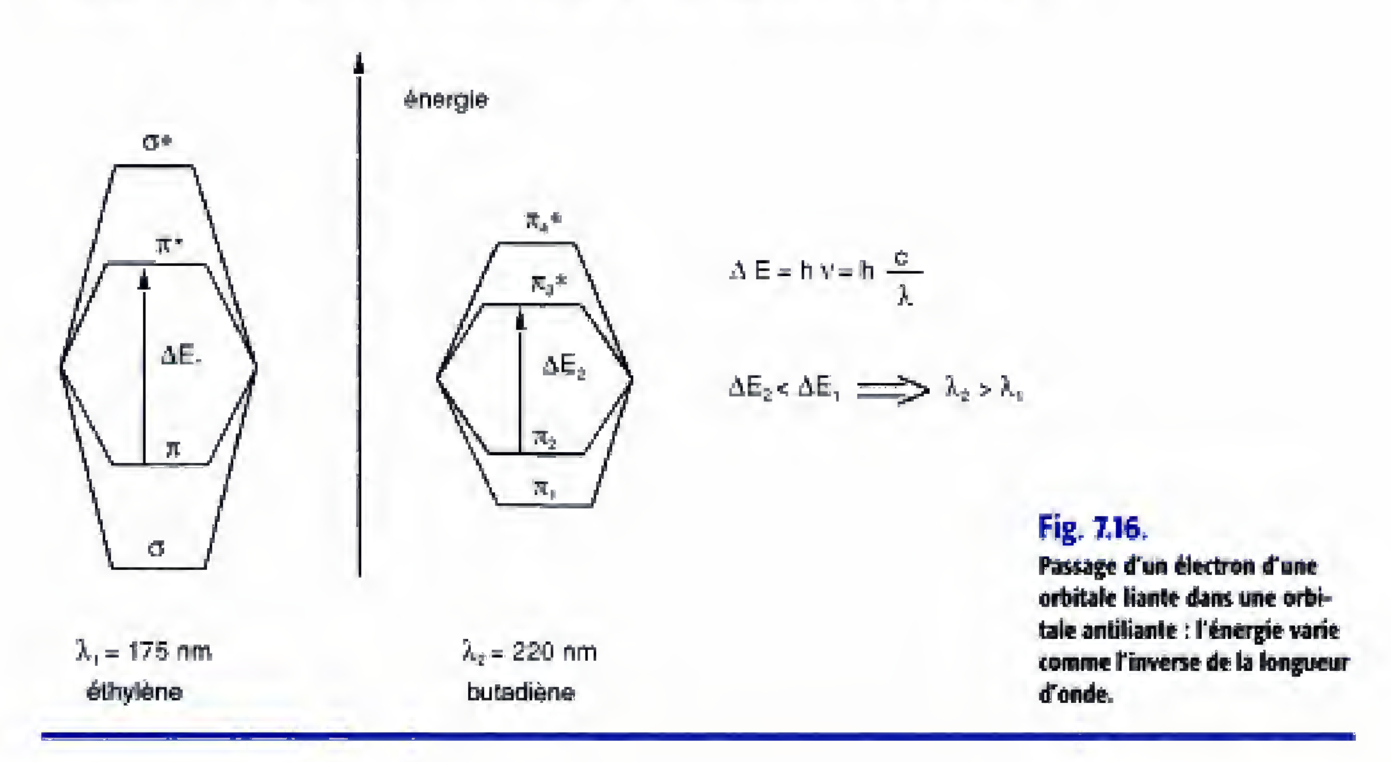


Fig. 7.16. Passage d'un électron d'une orbitale liante dans une orbitale antiliante : l'énergie varie comme l'inverse de la longueur d'onde.

3. Les molécules colorées

Voir également les structures des colorants dans le chapitre 30.
Ce sont des produits possédant des structures conjuguées : noyaux aromatiques porteurs de groupement conjugués avec les noyaux aromatiques. La différence d'énergie entre une orbitale liante et une orbitale antiliante est alors faible.

> Si λmax devient suffisamment grande pour qu'elle se situe dans le domaine du visible la molécule apparaît colorée de la couleur complémentaire à celle absorbée. Les coefficients d'extinction moléculaires sont élevés.

La couleur complémentaire est celle qui est opposée à la longueur d'onde d'absorption dans le triangle des couleurs (Fig. 7.17). Ainsi le β-

carotène, qui comporte un large domaine de délocalisation électronique, absorbe dans le bleu ($\lambda max = 450$ nm, $\varepsilon = 140.10^3$) et apparaît orange.

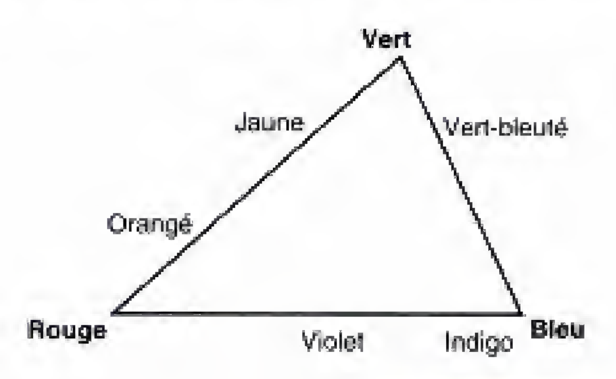


Fig. 7.17.
Dans le triangle des couleurs, les couleurs verte, rouge et bleue occupent les sommets.

Fig. 7.18.
Représentation du β-carotène. Les doubles liaisons sont toutes de configuration E.

Le plus souvent les colorants possèdent des groupements conjugués avec une structure aromatique de taille relativement limitée. Ces groupements sont appelés chromophore, ce qui signifie « porteur de la coloration ». Cependant, en toute rigueur, on doit considérer que la coloration est due à l'ensemble du système conjugué.

POINTS CLÉS

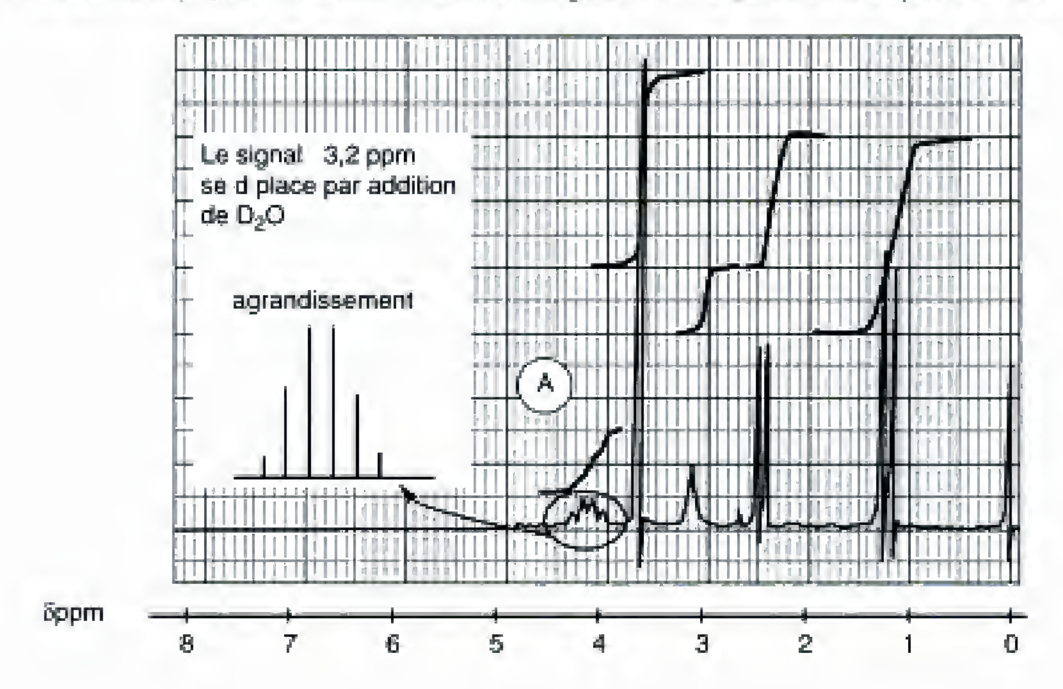
- En RMN, les noyaux des atomes absorbent en des positions différentes du spectre selon leur environnement. Leur position dans le spectre est nommée déplacement chimique et est noté δ. Des atomes qui ont exactement le même environnement sont dits magnétiquement équivalents; ils ont le même déplacement chimique (leurs signaux sont superposés).
- Les protons absorbent pour $0 < \delta < 15$. La référence interne est le tétraméthylsilane $\delta = 0$.
- Les protons inéquivalents situés sur des carbones voisins sont couplés : ils apparaissent sous forme de signaux multiples. Lorsque les constantes de couplage sont les mêmes, un groupe de proton couplé à n autres protons apparaît sous forme de $n + 1$ signaux.
- En infrarouge, on observe les fonctions principales des molécules. Ainsi, le groupement cabonyle des cétones absorbe à $\nu' = 1\ 720\ cm^{-1}$. En ce qui concerne la fonction alcool, on observe deux absorptions : la fonction alcool liée par liaison hydrogène se caractérise par une large absorption de 3 200 à 3 400 cm^{-1} et par une absorption fine à 3 600 cm^{-1} due aux fonctions alcools non associées par liaison hydrogène.

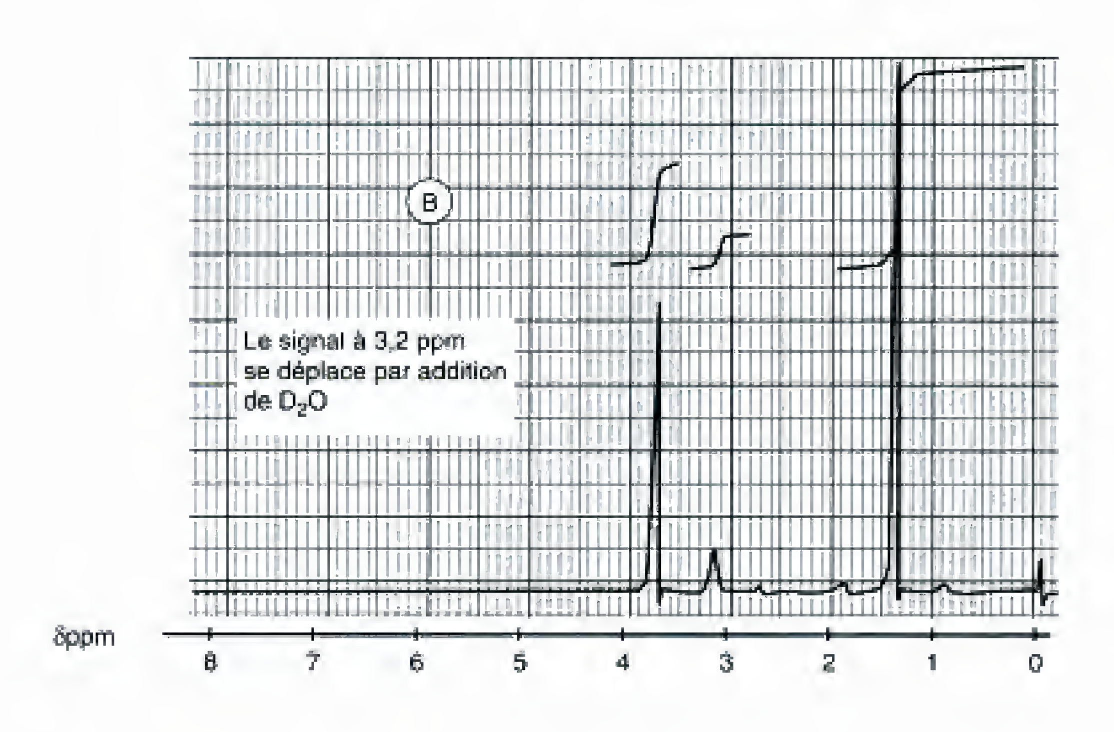
ENTRAÎNEMENT

1. Paris 5, 2000.

Les produits **A** et **B** ont la même formule brute. Ils sont formés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Leur masse moléculaire est 118. L'analyse centésimale de **A** a donné le résultat suivant : C = 50,85 % ; H = 8,50 % ; On prendra : C = 12, H = 1 et O = 16.

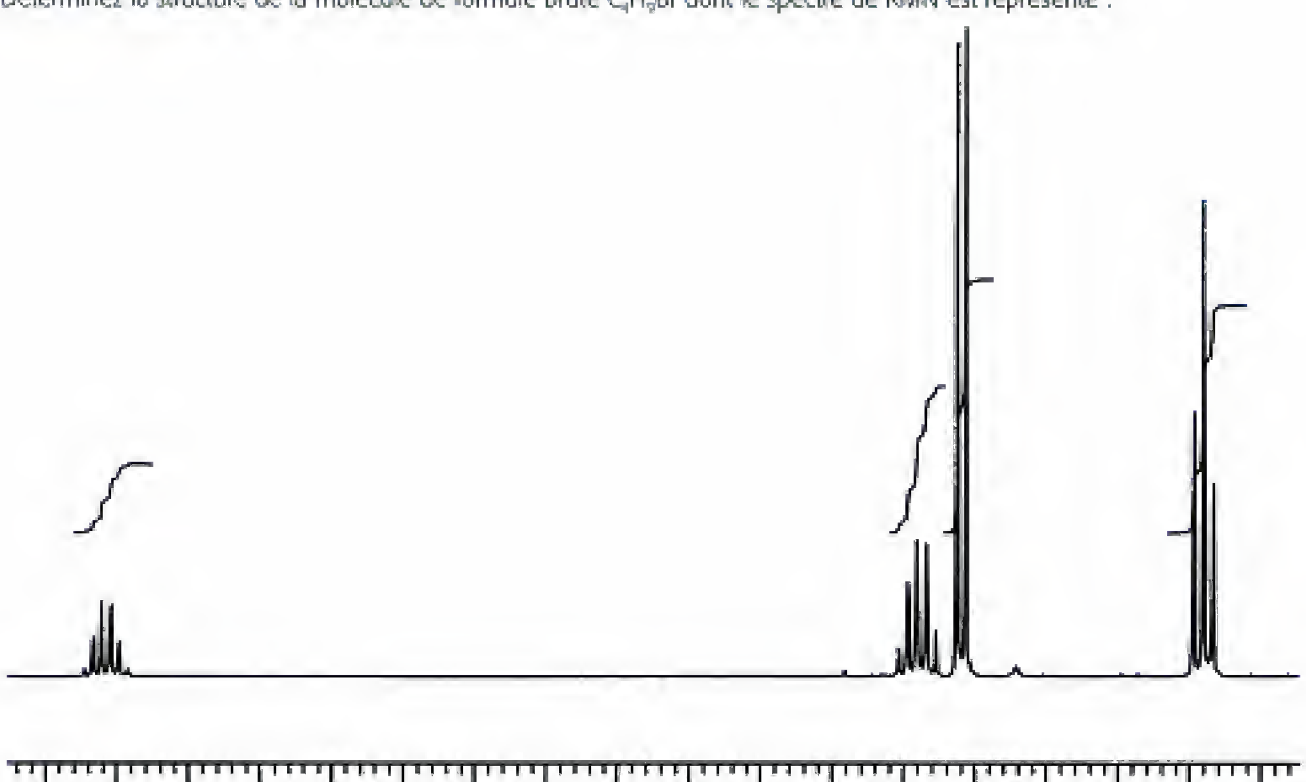
Les spectres IR de **A** et de **B** sont semblables et présentent deux absorptions principales : 1 730 cm^{-1} et 3 200-3 600 cm^{-1}. Donnez les formules de **A** et de **B**. Si l'une (ou les deux) est (sont) chirale(s), représentez en différenciation de liaisons, uniquement l'énantiomère qui présente un centre chiral de configuration R. Interprétez les absorptions IR de **A** et de **B**.





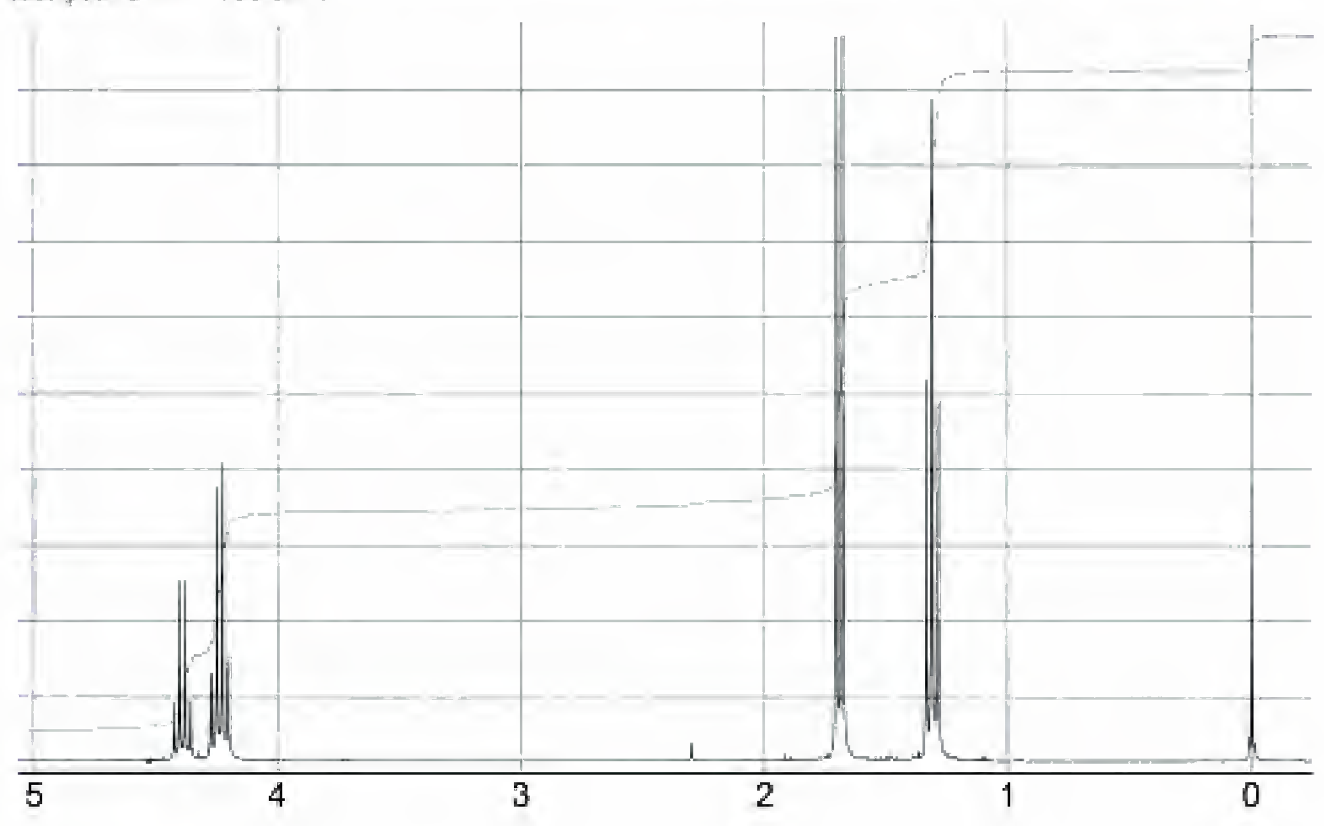
2. Paris 5, 2003.

Déterminez la structure de la molécule de formule brute C_4H_9Br dont le spectre de RMN est représenté :



3. Paris 5, 2007.

À quel produit de formule brute $C_5H_9BrO_2$ correspond le spectre de RMN représenté ci-dessous. En IR, on note une absorption à $\nu = 1\,730\ cm^{-1}$.



Mécanismes des réactions en chimie organique

8

La connaissance des mécanismes des réactions est essentielle à la compréhension des réactions chimiques et biologiques. Divers outils fournissent des éléments utiles à leur connaissance. Les deux principaux sont l'étude de la cinétique et de la stéréochimie des réactions. L'utilisation d'isotopes et l'étude spectrale d'intermédiaires ont été souvent réalisées.

I. Cinétique des réactions

A. Ordre des réactions

1. Définition

Considérons le cas très général d'une réaction opposant un nombre **a** de molécules du réactif **A** à un nombre **b** de molécules de **B** conduisant à la formation de **c** molécules de produit **C** et de **d** molécule de **D**.
On détermine expérimentalement en faisant varier la concentration des réactifs une équation de vitesse qui est de la forme :

$$\mathbf{V = k[A]^m \times [B]^n}$$

k = constante de vitesse de la réaction

> L'ordre des réactions est la somme m + n des exposants.
> Selon les réactions, m + n est égal ou différent de a + b.

2. Exemples et signification pratique de l'ordre des réactions

Réaction d'ordre 2 (bimoléculaire) : action d'une solution alcaline diluée sur un halogénure primaire.
On constate expérimentalement que la vitesse est de la forme :

$$\mathbf{V = k\,[CH_3\text{-}Br]^1 \times [HO^-]^1}$$

On en déduit que la réaction ne comporte qu'une seule étape.

$$H_3C-Br \quad + \quad NaOH_{\text{dilué}} \longrightarrow NaBr \quad + \quad H_3C-OH$$

Fig. 8.1.
Bilan d'une réaction d'ordre 2.

Réaction d'ordre 1 (monomoléculaire) : action d'une solution alcaline diluée sur un halogénure tertiaire.
On constate expérimentalement que la vitesse est de la forme :

$$V = k\,[(CH_3)_3C\text{-}Br]^1$$

La vitesse de la réaction est indépendante de la concentration en ^-OH. (Sauf si celle-ci est nulle).
On en déduit que la réaction comporte au moins deux étapes et seul le bromure de *tert*-butyle est impliqué dans l'étape qui détermine la vitesse.

$$(CH_3)_3C-Br \quad + \quad NaOH_{\text{dilué}} \longrightarrow NaBr \quad + \quad (CH_3)_3C-OH$$

Fig. 8.2.
Bilan d'une réaction d'ordre 1.

Contrairement à ce que pouvait laisser penser la similitude de leurs bilans, l'étude cinétique montre que ces deux réactions impliquent des mécanismes radicalement différents.

B. Facteurs modifiant la vitesse des réactions

1. Influence de la température

La vitesse des réactions augmente avec la température. Ainsi on chauffe des réactions trop lentes à la température ambiante. Inversement certaines réactions, trop rapides et donc trop exothermiques lorsque l'on oppose les réactifs à température ambiante, sont réalisées à basse température. On évite ainsi des réactions secondaires : la réaction est plus sélective.

2. Rôle du solvant

On désigne par le terme de solvatation l'association du solvant avec un ou plusieurs des constituants d'un mélange réactionnel (réactif, intermédiaires ou produit). Le choix du solvant est donc un élément essentiel.

3. Influence du catalyseur

Les catalyseurs augmentent la vitesse des réactions. Ils n'interviennent pas dans le bilan de la réaction : on les retrouve inchangés en fin de réactions (ils sont parfois susceptibles d'être recyclés). Ils sont souvent utilisés en faible quantité par rapport aux réactifs (quantité catalytique).

$$R-CH=CH_2 \quad + \quad H_2 \xrightarrow[\text{ou Ni...}]{Pd} R-CH_2-CH_3$$

Fig. 8.3.
Réaction d'hydrogénation catalytique, le catalyseur est en très faible quantité : environ 1/10 000 équivalents d'éthylénique.

4. Influence de la pression

La plupart des réactions sont réalisées à pression atmosphérique. Cependant si l'un des réactifs est gazeux, l'augmentation de la pression peut faciliter la réaction. Ainsi, les hydrogénations catalytiques difficiles, comme celles de noyaux aromatiques, sont réalisées sous pression.

II. Intermédiaires de réactions

Les intermédiaires de réaction sont des entités instables qui se forment transitoirement dans les réactions. Ils peuvent être des molécules mais également des ions (cations ou anions) ou des radicaux libres.

A. Carbocations

1. Formation

Il existe trois principaux modes de formation des carbocations (en bleu clair) :

C — Br ⇌ C⊕ + Br⊖

C – O – H + H⊕ ⇌ C – O⊕(H)(H) ⇌ C⊕ + H–O–H

C = C + H⊕ → H – C – C⊕

Fig. 8.4.
Formation de carbocations.

– Ionisation d'un dérivé halogéné : clivage hétérolytique de la liaison carbone-halogène.
– Protonation d'un alcool en milieu acide suivie du départ d'une molécule d'eau.
– Protonation d'une double liaison. Les deux électrons présents dans l'orbitale p de l'éthylénique forment la liaison avec le proton.

2. Structure

Les carbocations sont hybridés sp^2, la charge positive se trouve au niveau de l'orbitale p non hybridée qui est vide.

Les carbocations sont stabilisés par les groupements donneurs d'électrons (+ I ou + M).

Effets + M : la charge positive du carbocation allyle est répartie sur deux atomes, ce qui stabilise le carbocation.

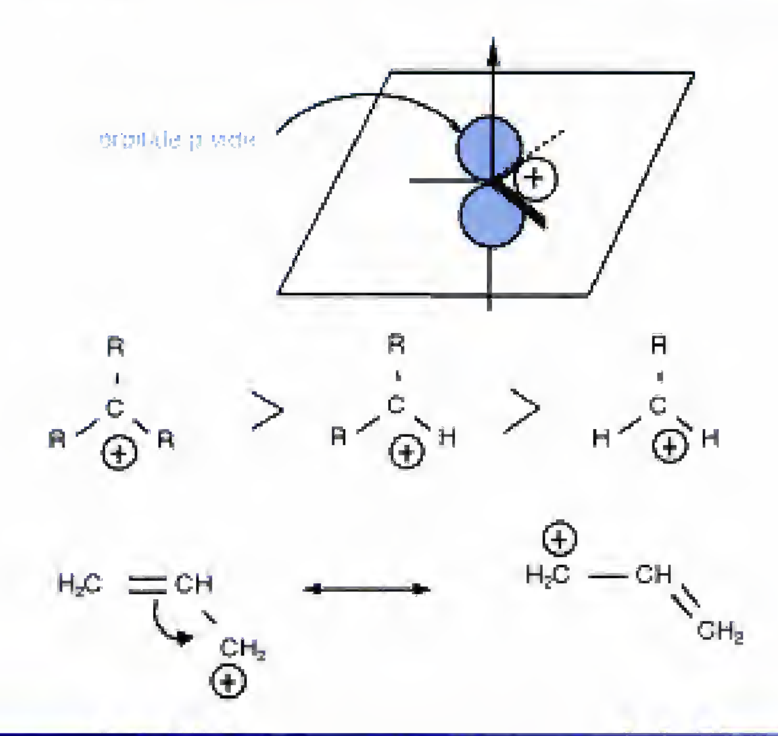


Fig. 8.5. Structure et stabilisation des carbocations par des effets + I ou + M.

B. Radicaux libres

Formation

Les radicaux libres se forment par clivage homolytique à parties égales d'une simple liaison. Chaque atome récupérant un des électrons de liaison.
Les électrons célibataires sont figurés par un point.
La formation des radicaux libres nécessite la présence de promoteurs de radicaux dont les trois principaux types sont : la lumière, la température, les peroxydes.
Le carbone portant l'électron célibataire est hybridé sp^3. L'électron célibataire se trouve donc dans l'une des orbitales hybridés. Les radicaux s'inversent rapidement selon l'équilibre :

A — B —(clivage homolytique)→ $A^{\bullet}$ + $B^{\bullet}$

$H_2C=CH-\dot{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\dot{C}-CH=CH_2$

Fig. 8.6. Formation, structure et stabilité des radicaux libres.

Les radicaux tertiaires sont plus stables que les radicaux secondaires eux-mêmes plus stables que les radicaux primaires. Les radicaux libres peuvent être stabilisés par conjugaison avec une insaturation comme pour le radical allyle dans ce dernier cas, le carbone radicalaire est hybridé sp^2.

C. Carbanions

1. Formation

Deux processus principaux conduisent à des carbanions (en bleu) : l'ionisation des organométalliques et l'arrachement d'un proton mobile par une base forte.

Fig. 8.7.
Formation des carbanions.

2. Structure

Le carbone portant la charge est hybride sp^2 ou sp^3. Les carbanions alkyles sont hybridés sp^3. Ils s'inversent rapidement.

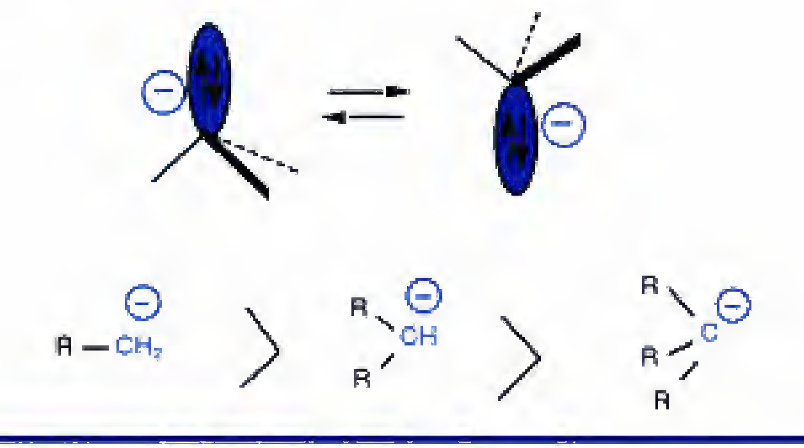


Fig. 8.8.
Structure et déstabilisation des carbanions par effets + I.

Ils sont stabilisés par les groupements attracteurs (effets – I ou – M) et déstabilisés par les groupements donneurs. Les carbanions alkyles primaires seront plus stables que les carbanions secondaires, eux-mêmes plus stables que les carbanions tertiaires.

Le carbanion énolate (hybridé sp^2) possède une charge négative partagée entre le carbone et l'oxygène.

III. Diagramme énergétique de réaction

A. Diagramme d'une réaction en une seule étape

– Les réactions ne peuvent avoir lieu que si l'énergie des réactifs est supérieure à celle des produits.
– Il est nécessaire d'apporter de l'énergie au système pour que la réaction ait lieu. Cette énergie est l'énergie d'activation (EA), qui est généralement de la chaleur.
– Le maximum de la courbe correspond à l'état de transition. Les états de transition sont trop instables pour que leurs structures puissent être étudiées expérimentalement.

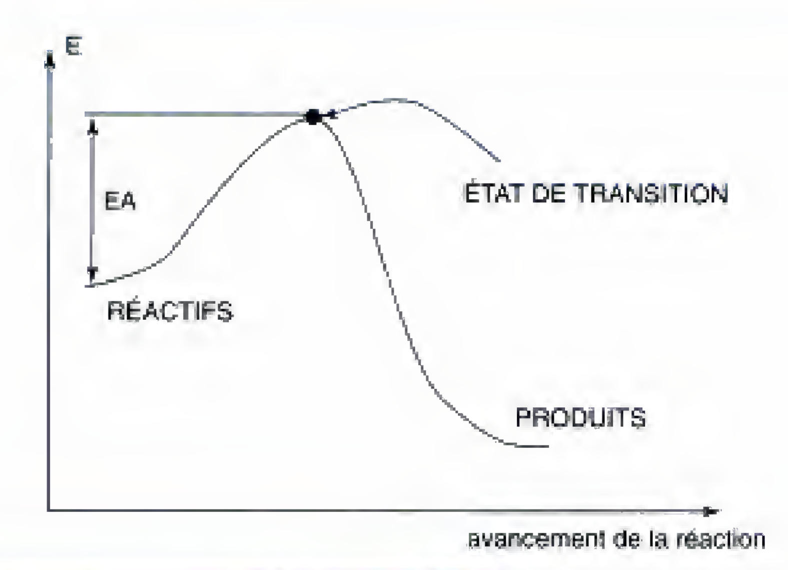


Fig. 8.9. Diagramme d'une réaction en une étape

B. Diagramme d'une réaction en deux étapes

Le diagramme d'une telle réaction présente un minimum relatif qui correspond à l'énergie de l'intermédiaire réactionnel.

Dans l'exemple présenté (fig. 8.10), $EA_2 < EA_1$ ce qui signifie que la seconde étape de la réaction est plus rapide, plus facile. Si $EA_2 <<< EA_1$, la vitesse de la réaction est celle de la première étape de la réaction.

IV. Classement des réactions

Le classement repose sur deux critères :

– Nature du processus impliqué : addition, substitution, élimination, transposition.

– Particule à l'origine de la réaction :

• Anions, particules riches en électrons qui recherchent des zones pauvres en électrons auront un comportement nucléophile.

• Cations, particules pauvres en électrons recherchant des zones riches en électrons auront un comportement électrophile.

• Radicaux libres.

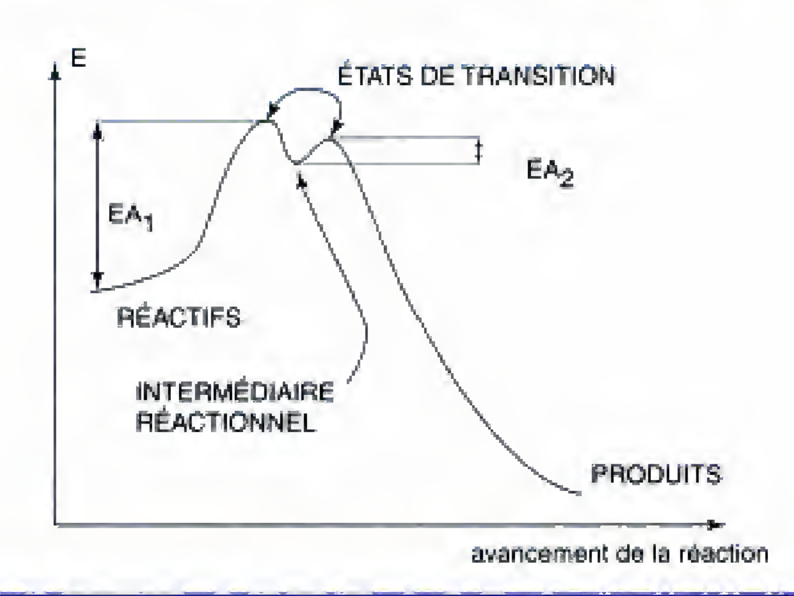


Fig. 8.10.
Diagramme d'une réaction en 2 étapes.

V. Mécanismes de quelques réactions

A. Additions radicalaires (AR)

Les réactions radicalaires comportent trois phases.

1. Initiation

La rupture de la liaison entre les deux oxygènes donne deux radicaux benzoyles. Les radicaux benzoyles se clivent pour donner des radicaux phényles qui réagissent avec de l'acide bromhydrique pour former du benzène et des radicaux brome.

initiation

radical phényle

benzène

Fig. 8.11.
Formation de quelques radicaux lors de l'initiation.

2. Propagation

La phase propagation correspond à la réaction proprement dite. Elle comporte deux étapes successives La seconde forme le produit de la réaction et redonne des radicaux brome susceptibles de réagir sur

d'autres molécules d'éthylénique Ce processus constitue une réaction en chaîne.

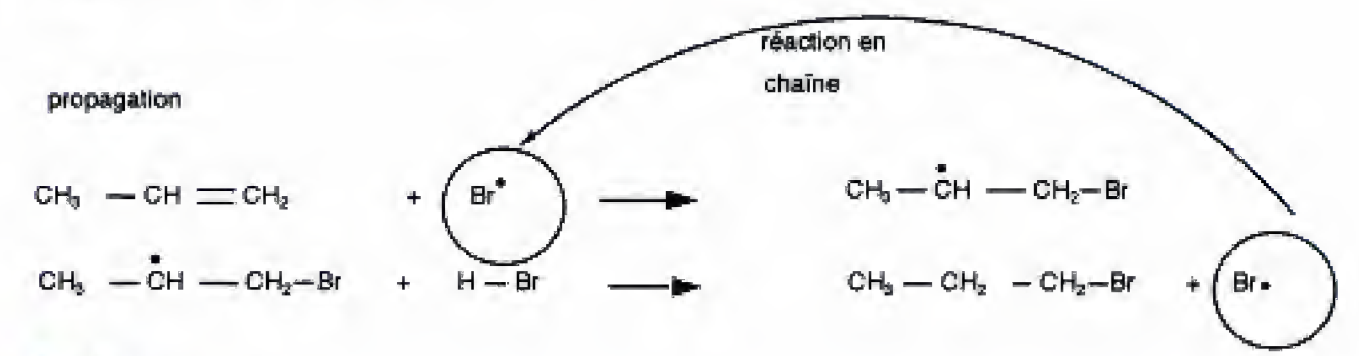


Fig. 8.12.
Les 2 étapes de la propagation.

3. Arrêt (ou terminaison)

La réaction radicalaire s'est développée, il existe une concentration importante de radicaux. Les collisions entre les trois radicaux les plus abondants vont avoir lieu conduisant à des réactions secondaires.

terminaison

$$Br^{\bullet} + CH_3 - \dot{C}H - CH_2Br \longrightarrow CH_3 - CH(Br) - CH_2Br$$

$$2\ CH_3 - \dot{C}H - CH_2Br \longrightarrow CH_3 - CH(CH_2Br) - CH(CH_3) - CH_2Br$$

$$2\ Br^{\bullet} \longrightarrow Br - Br$$

Fig. 8.13.
Réactions secondaires résultantes de collisions entre radicaux.

4. Orientation de l'addition : règle de Kharash

La réaction est régiosélective car il se forme un seul des deux isomères a priori possibles à partir du propène. L'orientation de la réaction est formulée dans la règle de Kharash : dans les additions radicalaires d'hydracides sur des éthyléniques, l'halogène se fixe sur le carbone le moins substitué (on peut dire également que l'halogène se fixe sur le carbone le plus hydrogéné).

> L'orientation de la réaction s'interprète par la stabilité du radical intermédiaire, le radical secondaire est plus stable que le radical primaire, l'énergie d'activation est moindre, il se forme plus facilement.

$$CH_3 - \dot{C}H - CH_2Br > CH_3 - CH(Br) - \dot{C}H_2$$

Fig. 8.14.
Plus grande stabilité des radicaux porteurs de plus de groupements donneurs.

B. Addition ionique

L'addition d'hydracide sur un éthylénique en l'absence de peroxyde est une addition électrophile (AE), car elle est initiée par une particule électrophile : H^+.
Cette réaction comporte deux étapes.

1. Étape lente : formation d'un carbocation intermédiaire

La première étape est lente, elle conduit à la formation d'un carbocation par protonation de la double liaison.

Fig. 8.15. Formation du carbocation porteur du plus de groupements alkyles.

2. Étape rapide : l'anion bromure réagit avec le carbocation

rapide

Fig. 8.16. Attaque nucléophile de l'anion bromure sur le carbocation.

La vitesse de la réaction est déterminée par l'étape la plus lente, elle est d'ordre 1.

3. Orientation : règle de Markovnikov

La réaction est régiosélective, dans les additions ioniques électrophiles, l'halogène se fixe sur le carbone le plus substitué. On obtient donc ainsi un produit isomère de position de celui obtenu dans des conditions radicalaires.

2 effets + I > 1 effet +I

La protonation est l'étape difficile, l'étape lente de la réaction, elle conduit à la formation d'un carbocation. La stabilité du carbocation intermédiaire détermine l'orientation de la réaction, il se forme le carbocation secondaire, stabilisé par deux effets + I.

C. Trans-addition électrophile du brome sur les éthyléniques

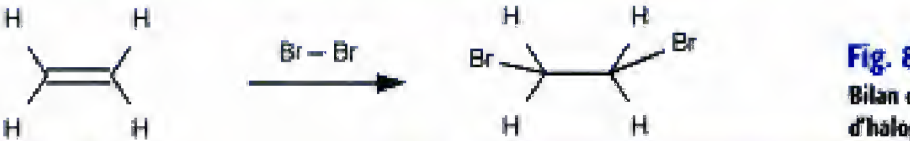


Fig. 8.17.
Bilan de l'addition ionique d'halogènes sur un éthylénique.

Il s'agit d'une réaction en deux étapes avec formation d'un cation bromonium intermédiaire.

1. Première étape : formation du cation bromonium

> Le cation bromonium est un ion ponté. Il résulte de la fixation du brome sur l'une des faces de l'éthylénique. Le brome ne porte une charge positive car l'un de ses doublets a servi à former l'une des liaisons avec le carbone.

Cette première étape revient à l'attaque d'un ion Br^+ : il s'agit donc d'une attaque électrophile.
Le plan défini par les deux carbones et l'atome de brome est perpendiculaire à celui défini par les quatre hydrogènes.

2. Réaction de l'anion bromure avec le cation bromonium

L'ion bromure vient attaquer l'un des carbones du cation bromonium du côté opposé au brome déjà fixé car le brome est volumineux, il masque totalement la face de l'éthylénique sur laquelle il est fixé.

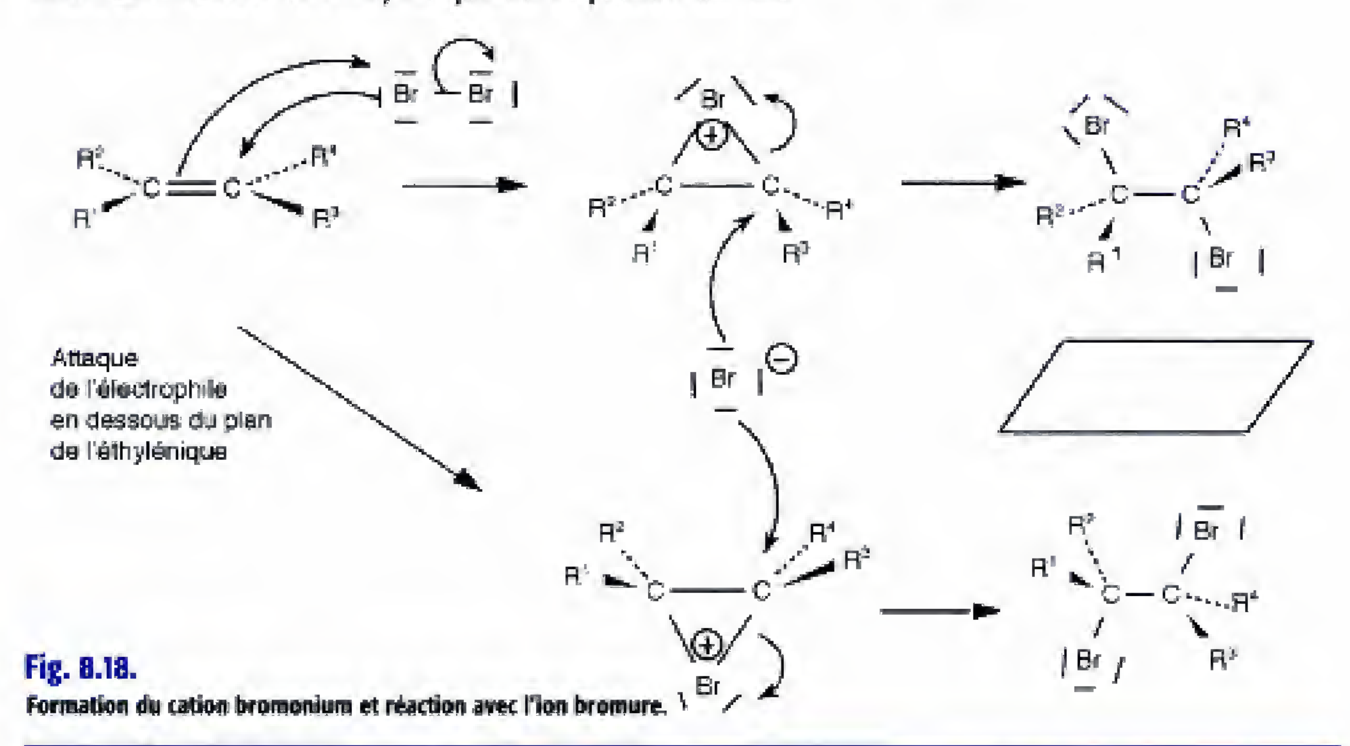


Fig. 8.18.
Formation du cation bromonium et réaction avec l'ion bromure.

3. Stéréochimie de la réaction

C'est une réaction de trans-addition électrophile (TAE).

Les deux groupes s'additionnent de part et d'autre de l'éthylénique. Afin d'étudier la stéréochimie de la trans-addition, considérons un éthylénique dont les carbones sont substitués par quatre groupements différents. Comme la molécule est plane, l'ion Br^+ se fixe d'un côté ou de l'autre de l'éthylénique.
Le brome est volumineux : il occupe toute une face de l'éthylénique. Dans un second temps, l'ion bromure ne peut attaquer, en raison de l'encombrement du brome déjà fixé sur l'autre face du cation intermédiaire. L'attaque de l'ion bromure a lieu sur le carbone le moins encombré. Dans l'exemple présenté, on suppose que R^3 et R^4 sont plus petits que R^1 et R^2 (si les encombrements étaient comparables, l'attaque se ferait sur les deux carbones).
Dans tous les cas, il se forme donc un racémique sauf dans des cas particuliers où l'on obtient un seul produit achiral.

Fig. 8.19.
Trans-addition électrophile du brome sur un éthylénique de configuration E et portant les mêmes substituants sur les 2 carbones.

D. Substitution nucléophile d'ordre 1 : SN_1

Il s'agit d'une réaction en deux étapes (voir bilan fig. 8.2).
L'étude cinétique de la réaction indique que la réaction est d'ordre 1 et que seul le bromure tertiaire est présent dans *l'étape lente qui détermine la vitesse de la réaction*. V = k [tBuBr].

1. Étape lente : ionisation de l'halogénure conduisant à un carbocation

Fig. 8.20.
Ionisation lente du dérivé halogéné.

2. Étape rapide : réaction du carbocation avec le nucléophile

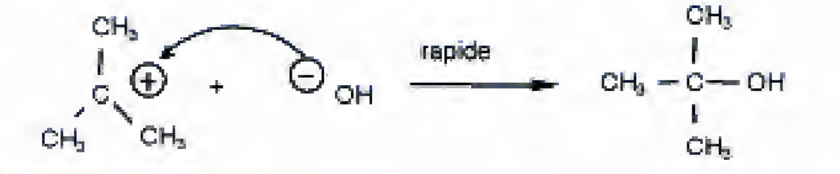


Fig. 8.21.
Attaque nucléophile rapide de l'anion hydroxyde sur le carbocation.

3. Stéréochimie de la SN_1

Lorsque le carbone porteur de l'halogène est chiral, la SN_1 s'accompagne d'une racémisation. En effet, le carbocation intermédiaire est plan. L'attaque du nucléophile a lieu avec la même probabilité sur chaque face du carbocation.

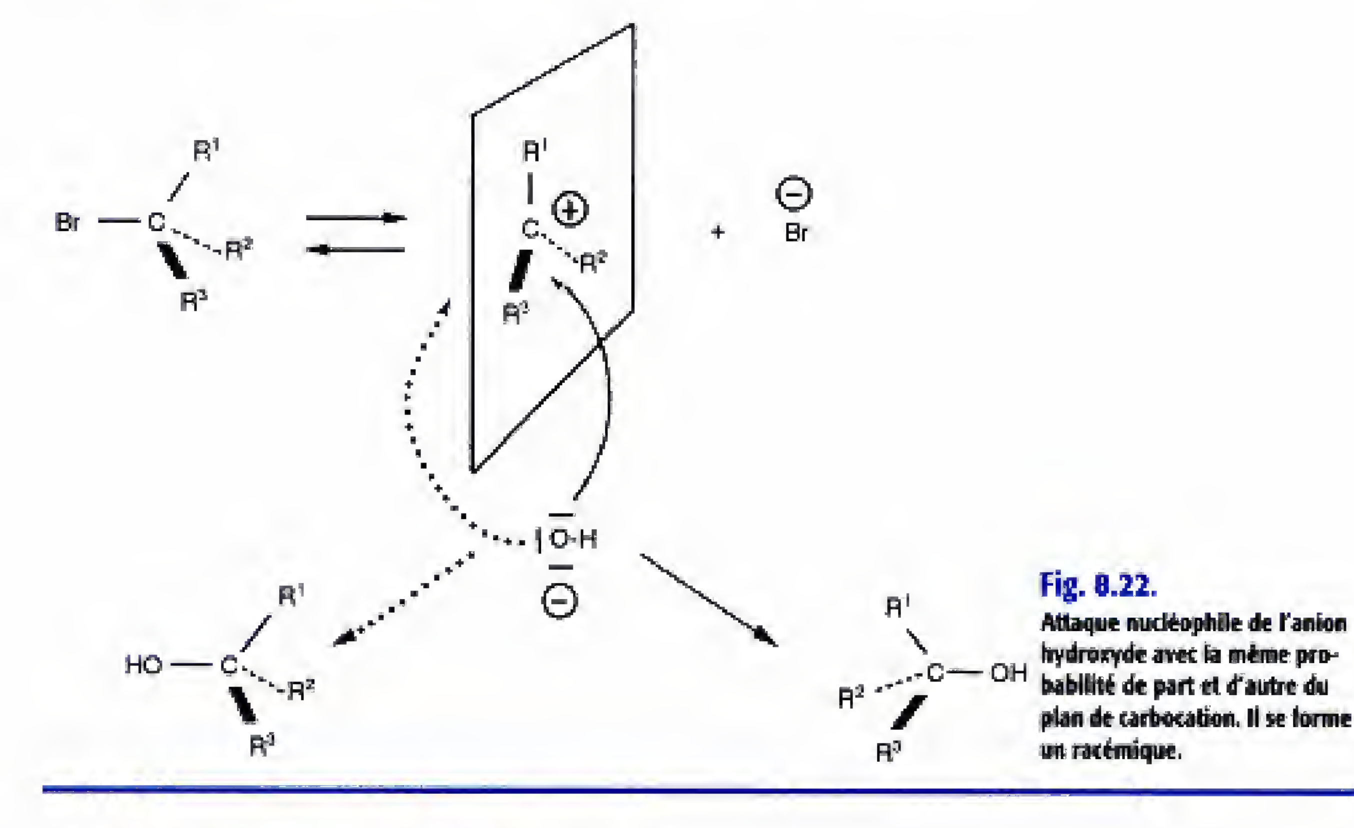


Fig. 8.22.
Attaque nucléophile de l'anion hydroxyde avec la même probabilité de part et d'autre du plan de carbocation. Il se forme un racémique.

E. Substitution nucléophile d'ordre 2 : SN_2

Réaction d'un bromure primaire en milieu faiblement basique conduisant à un alcool (voir bilan fig. 8.1).

1. Mécanisme de la SN_2

> La cinétique : $V = k[CH_3Br][-OH]$ indique que la réaction ne comporte qu'une seule étape. Le départ du brome et l'arrivée du nucléophile sont simultanés. C'est un processus synchrone.

Le maximum du diagramme énergétique correspond à l'état de transition dont l'instabilité interdit toute étude structurale.

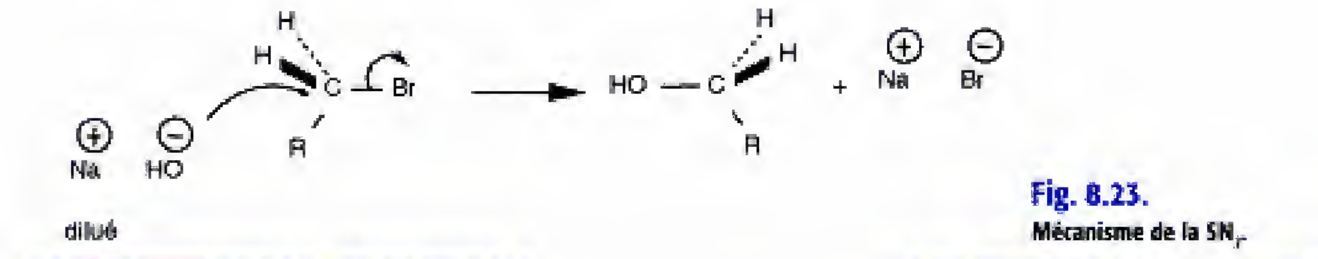


Fig. 8.23.
Mécanisme de la SN_2.

2. Stéréochimie de la SN_2

La stéréochimie de la SN_2 ne peut être étudiée sur les halogénures primaires car ils ne sont pas chiraux. Certains halogénures secondaires donnent des réactions de SN_2 et peuvent ainsi servir à l'étude de la stéréochimie.

Lors de la SN_2, le centre chiral est inversé (inversion de Walden).

■ *Le terme inversion du centre chiral désigne le processus stéréochimique. Cela ne signifie pas, par exemple, qu'un dérivé R conduira obligatoirement à un composé de configuration S.*

Fig. 8.24.
Inversion du centre chiral lors d'une SN_2.

F. Élimination d'ordre 1 : E_1

Exemple de la réaction d'un bromure tertiaire en milieu faiblement basique : il y a parfois compétition entre SN_1 et E_1. La E_1 est une réaction secondaire parfois observée lors de SN_1. La E_1 à partir des halogénures n'est pas un mode de synthèse efficace des éthyléniques, la E_2 est plus appropriée. La cinétique est du premier ordre. La réaction comporte deux étapes. La première est lente et conduit à la formation du carbocation intermédiaire. Dans la seconde étape, le carbocation perd un proton pour former l'éthylénique.

Fig. 8.25.
Mécanisme de la E_1.

G. Élimination d'ordre 2 : E_2

1. Mécanisme concerté de la E_2

Réaction d'un halogénure primaire secondaire ou tertiaire en présence d'une base forte. La cinétique est d'ordre 2. La réaction ne comporte qu'une seule étape. Le processus est synchrone : le départ de l'halogène est simultané avec l'arrachement du proton par la base.

2. Stéréochimie de la E_2

Les deux groupements qui s'éliminent sont en position antipériplanaire. La stéréochimie du dérivé halogéné détermine celle de l'éthylénique.

Fig. 8.26.
Mécanisme de la E_2 et stéréochimie de la E_2.

VI. Basicité nucléophilie

Un réactif anionique peut se comporter comme une base ou comme un nucléophile. La base arrache un proton. Le nucléophile réagit avec les zones pauvres en électrons pour donner des substitutions nucléophiles ou des additions nucléophiles. D'une manière générale, la réactivité est conditionnée par l'électronégativité de l'élément qui porte une charge négative ou un doublet d'électrons appariés. Ainsi, les éléments les moins électronégatifs correspondent aux anions les plus réactifs.

Certains réactifs anioniques se comportent à la fois comme des bases et comme des nucléophiles.
Ex. : NaOH diluée doit être surtout considérée comme un nucléophile.
Les alcoolates tels que CH_3ONa et C_2H_5ONa se comportent selon le réactif auquel ils sont opposés soit comme des bases fortes ou des nucléophiles.

L'encombrement au voisinage du site anionique gêne les attaques nucléophiles mais pas le comportement basique. Ainsi, le terbutylate de potassium (tBuOK) est une base très forte mais n'est pas nucléophile.

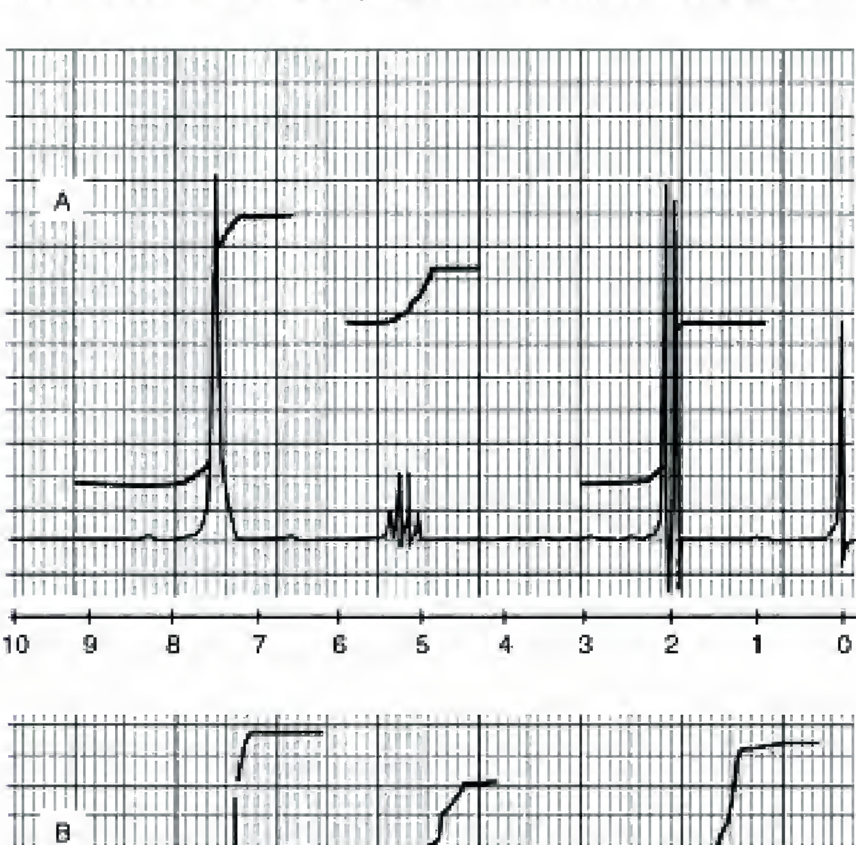
L'ammoniac et les amines ne comportent pas de charge négative entière mais un doublet d'électrons.
L'ammoniac et les amines primaires et secondaires sont surtout des nucléophiles ; les amines tertiaires sont de mauvais nucléophiles, elles sont utilisées comme bases.
$NaNH_2$, l'amidure de sodium, est une base très forte mais n'est pas nucléophile.

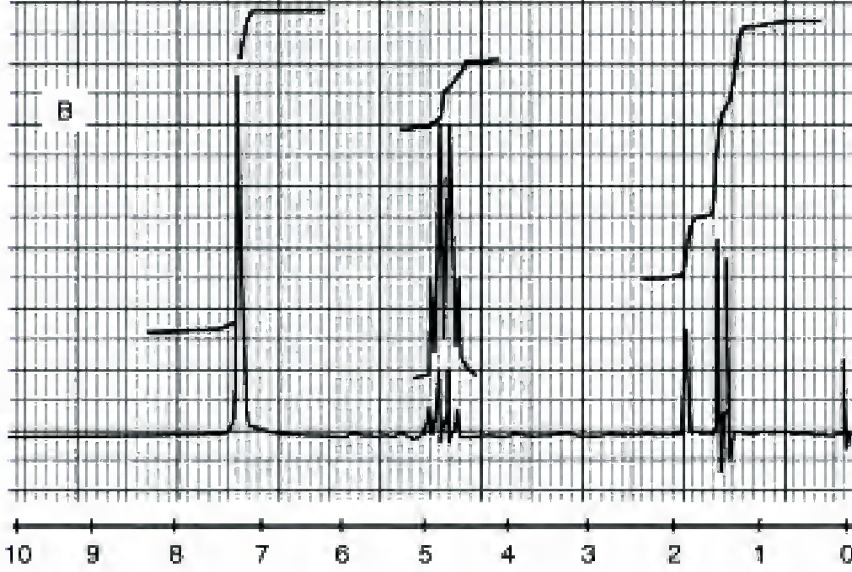
POINTS CLÉS

- L'étude de la vitesse des réactions (cinétique) est utile à la compréhension des mécanismes (déroulement) des réactions.
- L'ordre des réactions est une grandeur expérimentale qui se déduit de la variation de l'équation de vitesse en fonction de la concentration des réactifs.
- Lorsqu'une réaction qui met en jeu plusieurs réactifs est d'ordre 1, cela signifie que l'une des étapes détermine la vitesse de la réaction : la vitesse de la réaction est approximativement celle de l'étape lente.
- Lors d'une réaction en plusieurs étapes, la vitesse de chaque étape est déterminée par la stabilité de l'intermédiaire réactionnel formé. En conséquence, lorsqu'une réaction est susceptible de former un intermédiaire stabilisé, elle sera rapide.
- Les carbanions sont stabilisés par les effets attracteurs (– I, – M). Inversement, les radicaux libres et les carbocations sont stabilisés par des effets donneurs (+ I, + M).
- La réaction de substitution nucléophile d'ordre 1 met en jeu un carbocation intermédiaire.
- La substitution nucléophile d'ordre 2 est un mécanisme concerté (synchronisé).
- Lors de l'addition du brome sur les éthyléniques, il se forme un ion ponté, le cation bromonium, dans lequel le brome est lié aux deux carbones de l'éthylénique de départ. L'atome de brome porte la charge positive.
- Les bases fortes, telles que le *tert*-butylate de potassium, entraînent des réactions d'élimination de second ordre E_2. Les groupements qui s'éliminent sont antipériplanaires.
- Les réactifs anioniques peuvent se comporter comme des bases ou des nucléophiles. L'encombrement au voisinage de l'atome négatif supprime la nucléophilie mais pas la basicité.

ENTRAÎNEMENT

1. Le styrène (phényléthylène) réagit avec une solution d'acide bromhydrique à l'obscurité et en l'absence de peroxydes pour former le produit A. Sous l'action d'une solution diluée d'hydroxyde de sodium, A conduit à B.
Interprétez sous forme de tableaux les spectres de RMN de A et de B. Quel est le mécanisme de formation de A. Quel est le mécanisme de formation de B, sachant que la vitesse de la réaction est de la forme $V = k[A]$?







Alcanes

I. Définition, nomenclature

Ce sont les hydrocarbures saturés, leurs carbones sont tous hybridés sp^3, ils comportent uniquement des simples liaisons C–C ou C–H. Ils ont pour formule brute C_nH_{2n+2}.
On utilise le suffixe « -ane ». Les ramifications sont nommées comme des substituants de la chaîne la plus longue.

II. Propriétés physiques

– Les petites molécules d'alcanes sont les plus volatiles. Les termes de C_1 à C_4 sont gazeux (butane : E = – 0,5 °C). Les alcanes de C_5 à C_{18} sont des liquides et ceux à partir de C_{18} sont des solides.
– Les alcanes sont insolubles dans l'eau, ils sont solubles dans les solvants organiques.
– Leur pouvoir de dissolution est faible sauf pour les graisses. Ils sont utilisés comme solvants des vernis et peintures.
– Densité < 1.

III. Propriétés chimiques

A. Combustion

La combustion est l'oxydation complète des alcanes qui libère beaucoup d'énergie. Les alcanes sont utilisés comme carburants.

$$C_nH_{2n+2} \xrightarrow{O_2} nCO_2 + (n+1)H_2O + \text{énergie}$$

Fig. 9.1.
Bilan de la combustion.

B. Halogénation radicalaire des alcanes

Les alcanes réagissent avec le brome et avec le chlore en présence de lumière UV. Ainsi la chloration radicalaire du méthane conduit à un mélange de produits diversement halogénés. Le produit monohalogéné est majoritaire.
Comme toutes les réactions radicalaires, l'halogénation radicalaire comporte trois phases.
– La phase d'initiation où sont formés, sous l'influence des photons, les premiers radicaux.
– La phase de propagation comporte deux étapes ; elle correspond à la réaction radicalaire proprement dite. Le radical intermédiaire est stabilisé

■ *Le chlore attracteur déstabilise les radicaux intermédiaires chlorés, ce qui limite la polyhalogénation : $\bullet CH_2Cl$ est moins stable que $\bullet CH_3$*

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + CH_2Cl_2 + CHCl_3 + HCl$$

chlorométhane — chlorure de méthylène ou dichlorométhane — chloroforme

Fig. 9.2.
Halogénation radicalaire du méthane.

par les groupements donneurs et déstabilisé par les groupements attracteurs, on forme ainsi beaucoup plus facilement le dérivé monosubstitué.

Initiation

$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2\ Cl^\bullet$$

Propagation

$$Cl^\bullet + H{-}CH_3 \longrightarrow {}^\bullet CH_3 + H{-}Cl$$

$$Cl{-}Cl + {}^\bullet CH_3 \longrightarrow Cl{-}CH_3 + {}^\bullet Cl$$

Terminaison (arrêt)

$$2\ {}^\bullet CH_3 \longrightarrow H_3C{-}CH_3$$

$$Cl^\bullet + {}^\bullet CH_3 \longrightarrow Cl{-}CH_3$$

$$2\ Cl^\bullet \longrightarrow Cl{-}Cl$$

Fig. 9.3.
Mécanisme de la monochloration.

– Lors de la phase d'arrêt, il se forme des produits qui résultent de collision entre radicaux.

> La réaction radicalaire est une réaction en chaîne ; il se forme lors de la seconde étape de la propagation le radical chlore qui a réagi avec le méthane lors de la première étape.

POINTS CLÉS

- Les alcanes, ou hydrocarbures saturés, ne comportent que des orbitales sp^3.
- Ils sont surtout utilisés comme combustible et réagissent en substitution radicalaire.

Hydrocarbures éthyléniques ou alcènes

10

I. Définition

Les éthyléniques contiennent au moins une double liaison. Les mono-éthyléniques non cycliques sont de formule brute C_nH_{2n}.

II. Propriétés physiques

– Volatilité voisine de celle des alcanes comprenant un même nombre de carbones.
– Densité < 1. Ils sont insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

III. Propriétés chimiques

En raison de leur caractère insaturé, leurs principales réactions seront des additions : *addition d'hydrogène* et *additions électrophiles*.

A. Addition d'hydrogène

L'hydrogène s'additionne en présence d'un catalyseur métallique éventuellement sous pression.

Fig. 10.1. **Bilan de l'hydrogénation des éthyléniques. Les produits de la réaction sont représentés dans leur conformation la plus stable (la moins encombrée).**

C'est une cis-addition : les deux hydrogènes se fixent du même côté du plan de la double liaison. L'hydrogène ne réagit pas spontanément avec l'éthylénique, il faut un catalyseur qui est le plus souvent insoluble dans le milieu (d'où le nom de catalyse hétérogène). Les molécules d'éthylénique se fixent sur les particules du catalyseur. Les électrons π forment un complexe avec le métal. Cette complexation active la liaison vis-à-vis de

▪ *Remarque : le terme de cis-addition concerne la stéréochimie de l'addition et n'a rien à voir avec la configuration de l'éthylénique.*

l'hydrogène. Comme une face de l'éthylénique est collée au métal, les deux hydrogènes ne peuvent s'additionner que sur la face libre de l'éthylénique. On obtient un racémique car le catalyseur peut se fixer d'un côté ou de l'autre du plan de la double liaison.

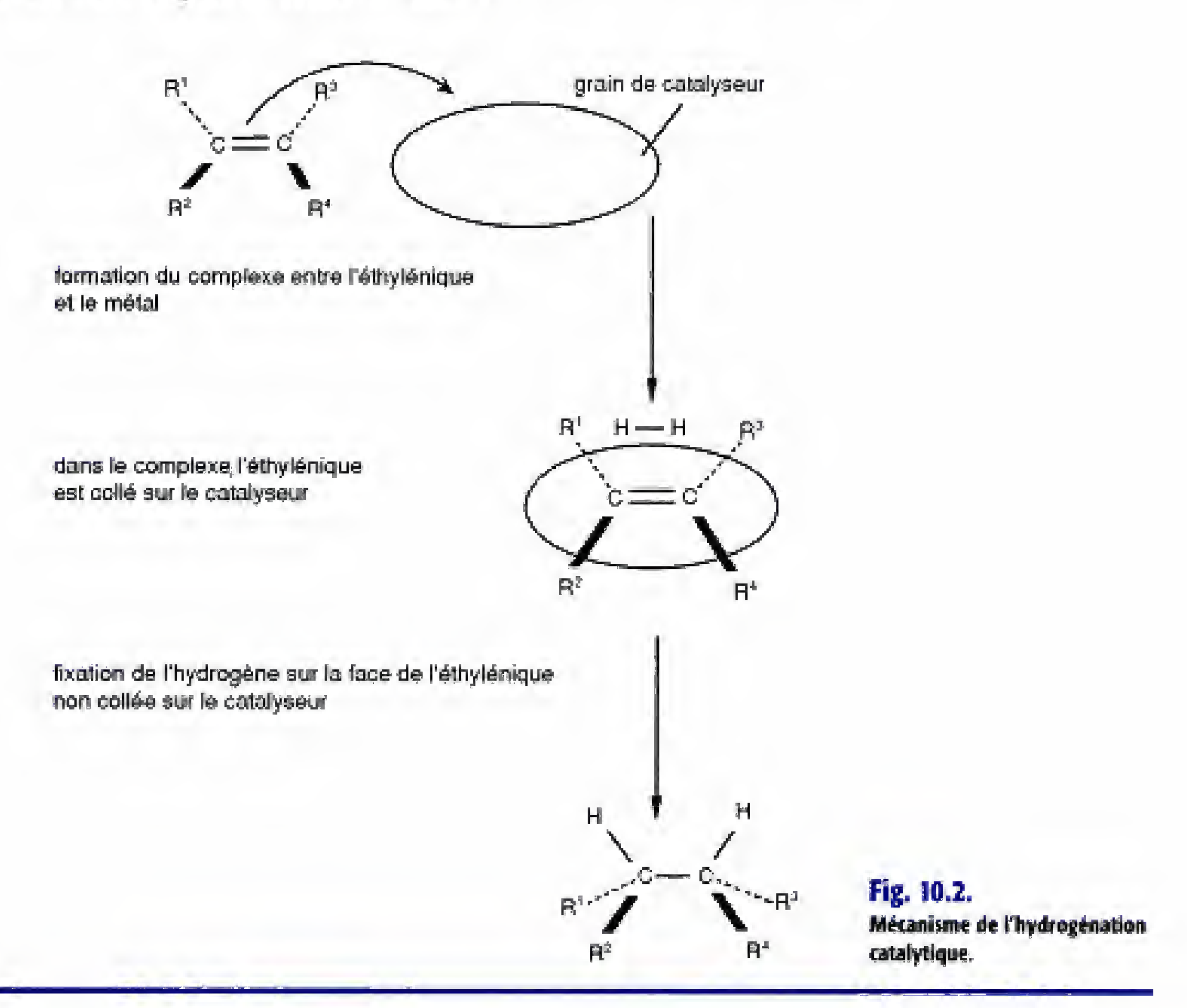


Fig. 10.2. **Mécanisme de l'hydrogénation catalytique.**

B. Addition d'halogènes

Cette réaction a été étudiée au chapitre 8.
L'addition d'iode (indice d'iode) est utilisée à des fins analytiques notamment pour déterminer le degré d'insaturation des huiles végétales.

C. Addition d'acides

Plusieurs réactions d'addition ont déjà été envisagées au chapitre « Mécanismes réactionnels ».

1. Addition d'eau : hydratation des éthyléniques par action de l'acide sulfurique dilué

Il s'agit d'une réaction en deux étapes :
– Première étape : formation d'un carbocation.
– Deuxième étape : réaction du carbocation avec une molécule d'eau.
L'orientation est déterminée par la stabilité du carbocation intermédiaire.

Fig. 10.3.
Réaction d'hydratation des éthyléniques.

2. Addition d'acide hypochloreux

Le mécanisme comporte d'abord la formation de l'électrophile Cl^+ par protonation de HClO.
L'orientation de l'addition est ensuite déterminée par la stabilité du carbocation intermédiaire qui réagit avec H_2O.

Fig. 10.4.
Bilan et mécanisme de l'addition d'acide hypochloreux.

Remarque : il semble que l'ion Cl^+ soit trop petit pour former comme Br^+ un ion ponté.

D. Réaction d'hydroboration

Le diborane B_2H_6 réagit sous forme de monomère BH_3 avec les éthyléniques pour former des alkylboranes. Le bore, moins électronégatif que l'hydrogène, se fixe sur le carbone le plus négatif.
On peut obtenir trois additions successives.
Les alkylboranes sont ultérieurement transformés en alcools par réaction avec l'eau oxygénée. On réalise donc en deux étapes, une hydratation d'orientation anti-Markonikov.
L'hydroboration est une cis-addition.
Les additions successives sont de plus en plus lentes en raison de l'encombrement stérique. Ainsi on isole facilement les dialkylboranes dont l'utilisation en laboratoire est plus aisée que celle du diborane. Le mécanisme d'oxydation des alkylboranes par l'anion hydroperoxyde implique dans un premier temps l'attaque nucléophile de l'anion hydroperoxyde dont le doublet remplit une orbitale vide du bore. Enfin, le trialkyloxyborane intermédiaire réagit facilement avec l'eau car les trois effets –I des groupements alkyloxy s'additionnent, rendant ainsi l'atome de bore fortement électropositif.

L'addition sur l'éthylénique est ralentie par l'encombrement; on isole ainsi facilement les dialkylboranes R_2BH.

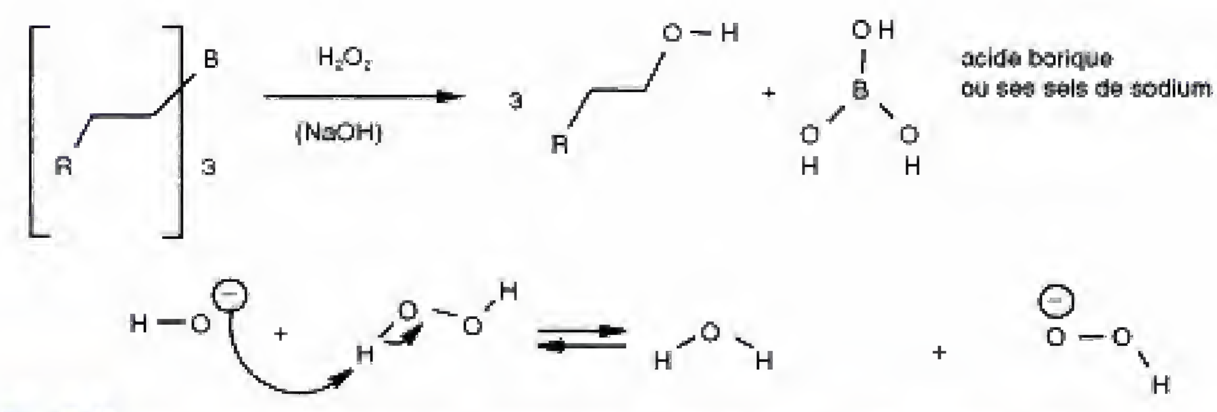


Fig. 10.5.
Bilan et interprétation de l'orientation de l'hydroboration. Mécanismes de l'oxydation des alkyles boranes.

E. Oxydations des alcènes

1. Action des peracides

Les peracides oxydent les éthyléniques avec formation d'époxydes (cycle oxirane). L'acide 3-chloroperbenzoique (MCPBA) est le réactif le plus fréquemment utilisé. Le processus est concerté, tout se fait en une seule étape, on retrouve dans l'époxide la stéréochimie de l'éthylénique de départ. C'est une cis-addition.

Fig. 10.6. Préparation des époxydes par action d'un peracide.

On obtient un racémique, le second énantiomère résulte de l'attaque du peracide sur l'autre face de la double liaison.

2. Réaction de cis-hydroxylation : permanganate de potassium en solution diluée

Il se forme un intermédiaire cyclique très rapidement hydrolysé dans le milieu. La flèche qui symbolise le basculement du doublet d'électron en direction du métal correspond à la réduction du métal.

Le manganèse est à l'état d'oxydation +7

Cet intermédiaire cyclique n'est pas isolé

Le manganèse est à l'état d'oxydation +5

Fig. 10.7.
Action du permanganate de potassium dilué et à froid.

3. Réaction de cis-hydroxylation : action du tétroxyde d'osmium

Réaction très comparable à celle de $KMnO_4$ en solution diluée.

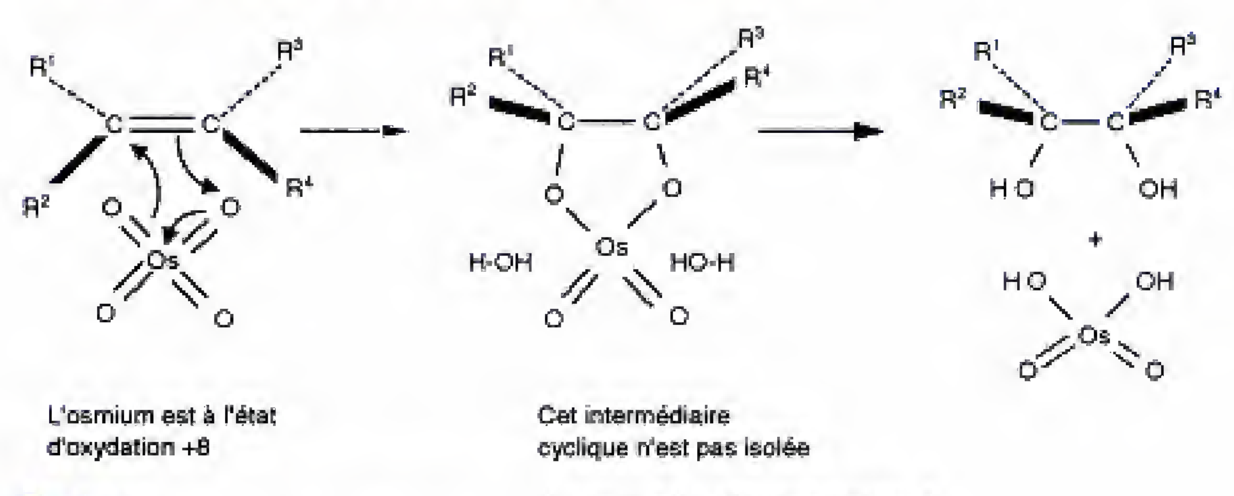


Fig. 10.8.
Cis-hydroxylation par le tétroxyde d'osmium.

4. Coupure oxydative de la double liaison : action du permanganate de potassium concentré

Il se forme deux cétones si R^1, R^2, R^3 et R^4 sont ≠ H. Si l'un des substituants de la double liaison est un hydrogène, on n'isole pas l'aldéhyde correspondant car celui-ci est trop sensible à l'oxydation : il se forme un acide.

Fig. 10.9.
Action de $KMnO_4$ concentré et à chaud.

5. Coupure oxydative de la double liaison : action de l'ozone

Les conditions sont plus douces que lors de l'action de $KMnO_4$ concentré à chaud : il se forme un aldéhyde dans le cas où l'un des substituants de l'éthylénique est un hydrogène.

Fig. 10.10.
Réaction d'ozonolyse.

Il se forme un ozonide. L'ozonide est décomposé en présence de zinc. (Le zinc est réducteur, il réduit H_2O_2). Cette réaction est très utilisée pour préparer des aldéhydes.

F. Réaction de polymérisation

Les éthyléniques sont facilement polymérisables par des mécanismes radicalaires ou acides.
Ces réactions permettent d'obtenir des matières plastiques, les poly-éthylènes comme les polystyrènes. Ces polymérisations sont également un

inconvénient : chaque fois qu'un éthylénique est traité en milieu acide, il y a risque de destruction par polymérisation d'une partie de l'éthylénique.

Fig. 10.11.
Polymérisation par catalyse acide du styrène.

Le carbocation formé par addition d'un proton sur une double liaison se comporte comme un électrophile, réagissant à son tour sur une autre molécule d'éthylénique.

G. Réaction de substitution radicalaire sur le carbone en α de la double liaison

C'est une substitution radicalaire, la réaction a lieu en phase gazeuse sans ionisation. L'étape d'initiation implique la chaleur comme promoteur de radicaux. En fait on utilise d'autres agents d'halogénation plus faciles à manipuler comme le N-bromosuccinimide (NBS).

> L'halogénation radicalaire peut également être réalisée en α d'un noyau aromatique. Ainsi on peut préparer le bromure ou le chlorure de benzyle à partir du toluène.

Initiation

Br — Br —(500 °C)→ 2 Br•

Propagation

+ Br• → • + H — Br

• + Br — Br → Br + Br•

Terminaison

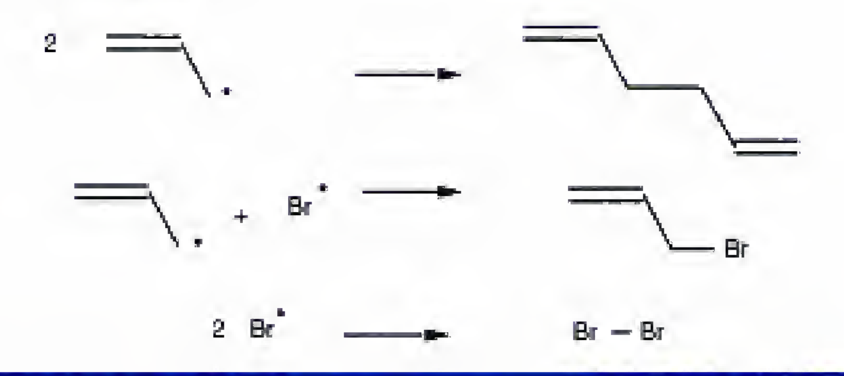


Fig. 10.12.
Substitution radicalaire conduisant au chlorure d'allyle.

R H H + O N — Br O —(peroxyde)→ R H Br + O N — H O

NBS

succinimide

Fig. 10.13.
Bilan de l'action du NBS.

POINTS CLÉS

- Les éthyléniques, ou alcènes, donnent des additions électrophiles ou des hydrogénations.
- L'hydrogénation catalytique est une *cis*-addition : les deux hydrogènes sont introduits simultanément sur la même face de l'éthylénique.
- Lors des additions d'hydracides (HCl, HBr), on forme un carbocation intermédiaire. La stabilité du carbocation détermine le sens de l'addition.

ENTRAÎNEMENT

1. Rouen, 1997.

Un butène de structure inconnue **A** réagit avec le permanganate de potassium, en solution concentrée et en milieu acide pour donner naissance à un seul type d'acide carboxylique **B**. Le même composé **A** réagit avec le permanganate de potassium en solution aqueuse diluée pour engendrer **C** qui n'est pas un mélange d'énantiomères. Donnez les noms et les formules de **A**, **B** et **C**.

2. Montpellier, 1995.

Le (2Z)-but-2-ène soumis à une réaction de bromation conduit au composé **A**. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

1. La réaction d'addition est une *trans*-addition.
2. La réaction d'addition est une addition électrophile.
3. La stéréochimie du composé **A** est thréo.
4. Le composé A forme un couple d'énantiomères.
5. Le premier temps de la bromation correspond à la formation d'un ion bromonium.

A. 1,2,5 ; B. 1,3,4 ; C. 1,2,3,4 ; D. 2,3,4,5 ; E. 1,2,3,4,5.

Diènes

11

I. Réaction de Diels et Alder des diènes conjugués
II. Aromatisation par déshydrogénation du cyclohexa-1,4-diène

I. Réaction de Diels et Alder des diènes conjugués

Les diènes réagissent avec les éthyléniques activés selon une réaction de cyclo-addition. Le mécanisme cyclique concerté n'implique pas de charge mais résulte d'une interaction entre les orbitales frontières des deux réactifs. Les éthyléniques activés portent au moins un groupement mésomère attracteur.

Z = –COOEt, –CN, SO_2R

Fig. 11.1.
Bilan et mécanisme de la formation d'un dérivé du cyclohexène.

Il existe de nombreuses applications de cette réaction. Ainsi, le furane, molécule à faible comportement aromatique, réagit comme un diène. L'acétylène carboxylate de méthyle conduit à des dérivés du cyclohexadiène.

Fig. 11.2.
Réaction de l'acétylène dicarboxylate de méthyle avec le buta-1,3-diène.

La stéréochimie des réactions de Diels et Alder est une cis-addition pour les deux réactifs.

II. Aromatisation par déshydrogénation du cyclohexa-1,4-diène

Le cyclohexa-1,4-diène s'aromatise facilement en présence d'un catalyseur. Cette réaction est parfois mise à profit pour hydrogéner un autre réactif. L'abaissement de l'énergie de la molécule qui résulte de l'aromatisation est le moteur de cette réaction.

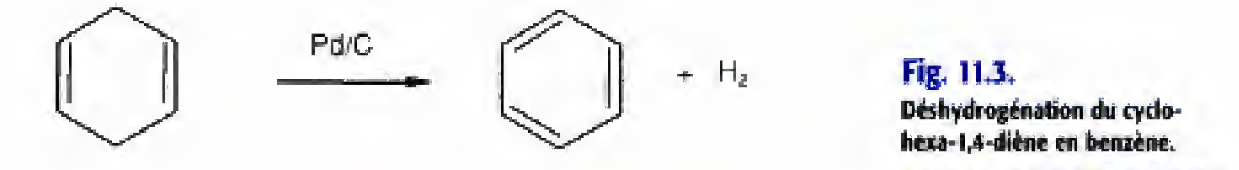


Fig. 11.3. Déshydrogénation du cyclohexa-1,4-diène en benzène.

POINT CLÉ

- Les diènes réagissent pour donner des réactions de cyclo-additions.

ENTRAÎNEMENT

1. Nancy, 1999.

Réaction de Diels et Alder entre le furane et l'acide maléique.

L'anhydride de l'acide maléique a pour structure :

La formule de furane est présentée dans le chapitre 31.

2. Proposez, à partir de matières premières simples, une synthèse du produit :

MeOOC H H COOMe

Alcynes ou acétyléniques

12

I. Définition

Les alcynes possèdent au moins une triple liaison (deux carbones hybridés sp). Les mono-acétyléniques ont pour formule brute C_nH_{2n-2}. Nomenclature : suffixe -yne. On distingue les « acétyléniques vrais », ou monosubstitués, et les acétyléniques disubstitués.

$R - C \equiv C - H$ $R^1 - C \equiv C - R^2$

Fig. 12.1.
Acétyléniques vrais et acétyléniques disubstitués.

II. Propriétés physiques

Leur densité est inférieure à celle de l'eau. Ils sont solubles dans les solvants organiques. Ils peuvent être explosifs.

III. Propriétés chimiques

A. Réactions d'addition

1. Hydrogène

Selon la nature du catalyseur, on additionne une ou deux molécules d'hydrogène. Il s'agit d'une cis-addition.

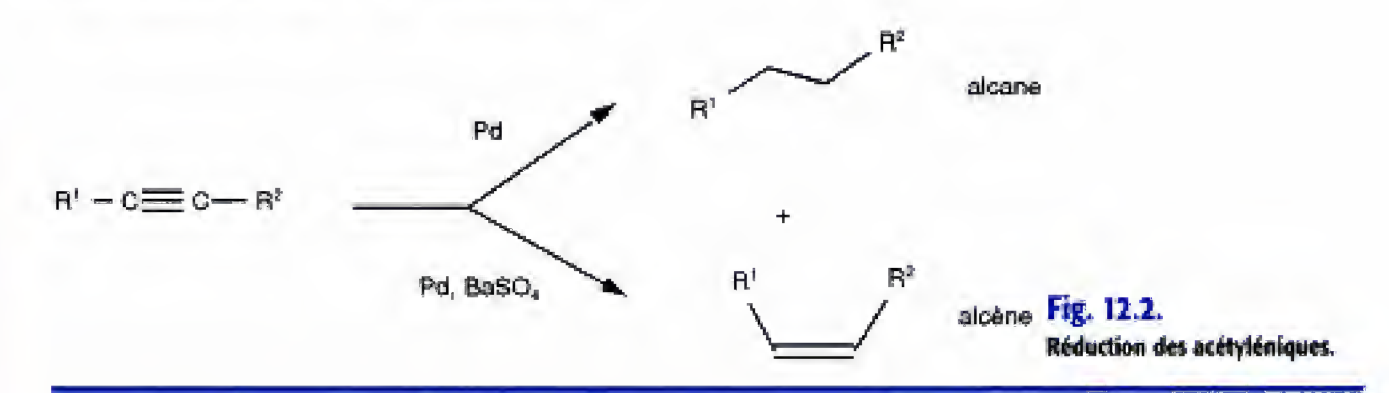


Fig. 12.2.
Réduction des acétyléniques.

2. Hydratation

$$R-C\equiv C-H \xrightarrow[H_2SO_4/HgSO_4]{H_2O} R-CO-CH_3$$

$$R^1-C\equiv C-R^2 \xrightarrow[H_2SO_4/HgSO_4]{H_2O} R^1-CH_2-CO-R^2 + R^1-CO-CH_2-R^2$$

Fig. 12.3.
Hydratation.

L'hydratation des alcynes par une solution d'acide sulfurique diluée en présence de sels mercuriques conduit à des cétones, excepté pour le cas de l'acétylène qui est hydraté en acétaldéhyde. Les acétyléniques disubstitués donnent des mélanges sauf si l'un des substituants est susceptible d'être conjugué avec la fonction cétone. Si l'un des substituants est aromatique, on obtient la cétone conjuguée.

B. Propriétés dues à la mobilité de l'hydrogène porté par le carbone hybridé sp

L'hydrogène porté par le carbone sp est mobile (pKa = 25) ; l'électronégativité du carbone hybridé sp est élevée, ce qui stabilise l'anion résultant de l'arrachement du proton.

Cette mobilité est utilisée pour obtenir les organométalliques acétyléniques (voir chapitre 14 « Organométalliques »).

▪ *Les acétyléniques « vrais » réagissent avec le nitrate d'argent $RC\equiv C^-Ag^+$.*

$$R-C\equiv C-H \xrightarrow{NH_2^{\ominus}\ Na^{\oplus}} R-C\equiv C^{\ominus}\ Na^{\oplus} + NH_3$$

Fig. 12.4.
Mobilité de l'hydrogène acétylénique.

POINT CLÉ

▸ Le proton porté par le carbone hybridé sp est mobile en raison de l'électronégativité élevée du carbone.

ENTRAÎNEMENT

1. Comment préparer le (2Z)-but-2-ène à partir du propyne ?

2. Strasbourg, 1998.

Comment réaliser la transformation suivante :

13

Dérivés halogénés

I. Définition

Les dérivés halogénés possèdent au moins un halogène sur un carbone. Sont exclus des dérivés halogénés les chlorures d'acides qui seront étudiés au niveau des dérivés des acides.

3-bromo-3-chloropentane (dérivé dihalogéné géminé)

bromure d'allyle

bromure de benzyle

chlorure de vinyle

1,2-dibromoéthane (dérivé dihalogéné vicinal)

trichloroéthylène

Fig. 13.1.
Exemples de nomenclatures de dérivés halogénés.

II. Propriétés physiques

– Ils sont tous insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. Certains sont de très bons solvants comme le dichlorométhane, le trichloréthylène et le chloroforme. Ce dernier, très toxique, n'est pratiquement plus utilisé.
– Leur densité est > 1 lorsqu'ils comportent peu d'atomes de carbones et plusieurs halogènes.
Ex. : $CHCl_3$ d = 1,50 ; CH_2Cl_2 d = 1,3.

III. Propriétés chimiques

A. Substitutions nucléophiles des monohalogénés saturés

1. Mobilité comparée des halogènes

La vitesse de réactions des dérivés halogénés saturés dépend de l'halogène selon l'ordre R-I > R-Br > R-Cl > R-F. Ce résultat peut paraître paradoxal dans la mesure où la polarisation de la liaison C-X est fonction de l'électronégativité : F>Cl>Br>I. On interprète l'ordre des réactivités par l'effet inductomère qui traduit l'accroissement de la polarisation de la liaison C-X lors de l'approche du nucléophile. La liaison C-I se polarise fortement à mesure que le nucléophile approche ce qui n'est pas le cas pour la liaison C-F.

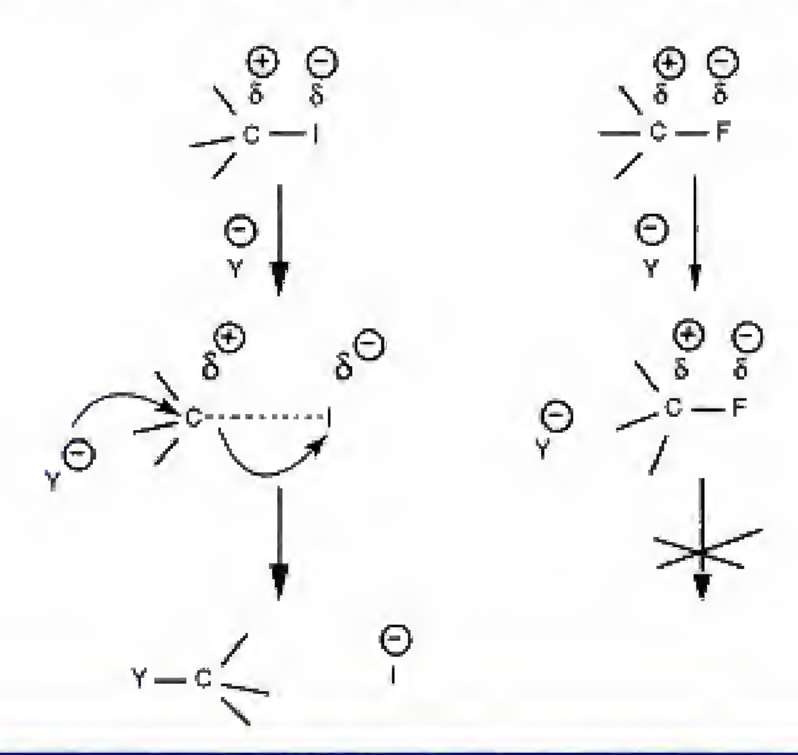


Fig. 13.2. Interprétation des différences de vitesse de réactions des halogénés dans les SN.

2. Mécanismes

Il dépend de la nature du squelette carboné. Les dérivés tertiaires donnent des SN_1, les primaires des SN_2. Les secondaires donnent soit des SN_1 soit des SN_2 soit un mélange des deux évolutions.

3. Principales réactions des dérivés halogénés

Bilan général :

R-Br —($Y^{\ominus}$)→ R-Y

$Y^{\ominus}$ = $I^{\ominus}$ iodure ; $NC^{\ominus}$ cyanure ; $RO^{\ominus}$ alcoolate non encombré ; H–N amine ; H–C⊖(COOEt)(COOEt) malonate

Fig. 13.3. Principales réactions de substitutions nucléophiles.

Les amines bien que ne possédant pas de charge négative sur l'azote sont de bons nucléophiles.
L'ion cyanure et l'ion iodure sont de très bons nucléophiles. Ce dernier est souvent utilisé pour augmenter la réactivité d'halogénures peu mobiles selon le schéma.

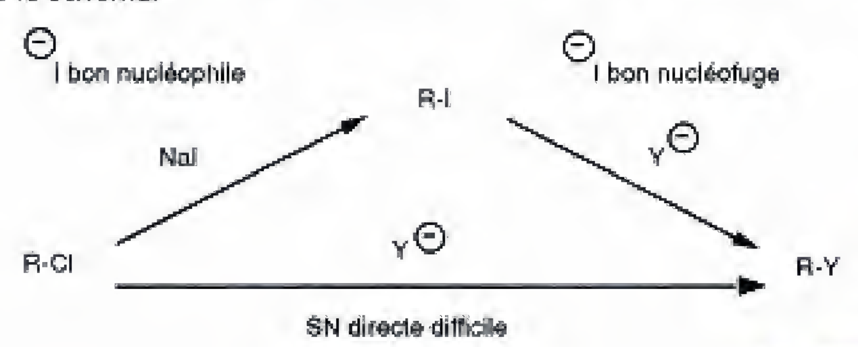


Fig. 13.4. **Augmentation du rendement de la SN par formation intermédiaire de dérivés iodés.**

B. Éliminations dans les monohalogénés saturés. Règle de Zaitsev

Les bases fortes réagissent avec les halogénures possédant un hydrogène sur le carbone voisin de l'halogène selon le mécanisme E_2.
Les bases faibles donnent avec les halogénures *tertiaires* des réactions de types E_1 (en compétition avec le processus SN_1).

> Dans ces éliminations E_2 ou E_1 l'orientation suit la règle de Zaitsev : il se forme l'éthylénique le plus substitué.

■ *Le terme « plus substitué » signifie que la double liaison porte le plus de substituants autres que l'hydrogène.*

$(CH_3)_2CH{-}CH(X){-}CH_3 \xrightarrow{B^{\ominus}}$

$(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3$ majoritaire + BH + $X^{\ominus}$

$(CH_3)_2CH{-}CH{=}CH_2$ minoritaire ou absent + BH + $X^{\ominus}$

Fig. 13.5. **Orientation de l'élimination selon Zaitsev.**

C. Halogénures vinyliques

1. Absence de mobilité des halogénures vinyliques dans des conditions de substitution nucléophile

> Les halogénures vinyliques ne donnent pas de SN car l'halogène est conjugué avec l'insaturation.

L'effet +M de l'halogène, en compétition avec l'effet -I, s'oppose à la mobilité de l'halogène. La liaison C-X dans les dérivés vinyliques est plus courte et plus solide que dans les halogénures saturés.

■ *On peut également exprimer le même phénomène en évoquant l'électronégativité du carbone $sp^2 > sp^3$ qui diminue la polarisation de la liaison.*

Fig. 13.6.
Formes mésomères des halogénures vinyliques.

2. Élimination

Sous l'action de bases très fortes (conditions énergiques), les dérivés halogénés vinyliques donnent des acétyléniques.

$$H_2C{=}C(R)Cl \xrightarrow{NH_2^{\ominus}\ Na^{\oplus}} H{-}C{\equiv}C{-}R + NaCl + NH_3$$

Fig. 13.7.
Élimination difficile avec les halogénures vinyliques.

Une réaction comparable est obtenue par action de la potasse concentrée et à chaud.

D. Halogénures allyliques et benzyliques

> Les SN sont très faciles : ils réagissent rapidement par un mécanisme SN_2 ou par un mécanisme SN_1.

Dans le cas où le nucléophile est peu réactif, on observe une SN_1. Si le nucléophile est très réactif, on a plutôt une SN_2 (le solvant influence également la nature du mécanisme).
Lorsque le mécanisme est une SN_1, il y a formation d'un carbocation intermédiaire. Le carbocation est stabilisé par effet +M. Les halogénures benzyliques dont le noyau aromatique est substitué par des groupements à effet

Br / bromure d'allyle $\xrightarrow[SN_1 \text{ ou } SN_2]{Y^{\ominus}}$ Y (allyle) + $Br^{\ominus}$

chlorure de trityle ⇌ [formes mésomères du cation trityle + 7 autres formes mésomères] + $Cl^{\ominus}$

Fig. 13.8.
Substitutions faciles des halogénures allyliques et benzyliques.

+M sont les plus réactifs. Le chlorotriphénylméthane (chlorure de trityle) est particulièrement réactif en raison de la délocalisation de la charge positive.

E. Réactions d'élimination des dérivés dihalogénés

1. Deshydrohalogénation

L'élimination d'hydracide (HX), conduit d'abord à un dérivé vinylique qui peut éventuellement subir une seconde deshalogénation en présence d'une base très forte ($NaNH_2$ ou tBuOK). Les mécanismes sont des E_2.

Fig. 13.9.
Deshydrohalogénation des dihalogénés géminés ou vicinaux.

2. Deshalogénation

Les 1,2-dibromoalcanes, sous l'action de zinc, conduisent aux éthyléniques. Il se forme vraisemblablement un organométallique. Les 1,3-dibromoalcanes forment des cyclopropanes sous l'action du zinc. Le carbanion organométallique intermédiaire réalise une SN_2 interne.

▪ *Remarque. En principe, le zinc n'est pas un métal assez réactif pour former un organométallique par réaction directe avec un halogénure. Cependant ceci devient possible lorsque l'halogène est activé. Dans le cas présent, c'est l'effet attracteur du second halogène qui augmente la réactivité du premier. (Un autre exemple sera envisagé au niveau du chapitre « Carbonylés » : réaction du zinc avec le bromoacétate d'éthyle et un carbonylé.)*

Fig. 13.10.
Deshalogénation.

POINTS CLÉS

- Lorsque l'halogène est porté par un carbone sp^3, les dérivés iodés sont plus réactifs que les bromés, eux-mêmes plus réactifs que les chlorés.
- Dans les réactions d'élimination d'hydracides par les bases, l'orientation suit la règle de Zaitsev : il se forme l'éthylénique le plus substitué.

ENTRAÎNEMENT

1. Rouen, 1998.

Le (S,S)-3-bromo-3,4-diméthylhexane A, traité par une base forte, donne naissance à un alcène B. L'action du brome sur B engendre un composé unique C.
Donnez les formules et les mécanismes de formation de A, B et C.

14 Organométalliques

I. Définition

Les organométalliques comportent une liaison covalente ou ionique carbone-métal. Les alcoolates ne sont pas des organométalliques.

II. Nomenclature

Le nom de la partie carbonée est suivi de celui du métal. Ex. : butyllithium C_4H_9-Li.
Il existe des organométalliques mixtes. Ex. : chlorure de benzylmagnésium $C_6H_5CH_2MgCl$.
Les organomagnésiens mixtes sont souvent dénommés réactifs de Grignard, ce sont les organométalliques les plus utilisés en synthèse.

III. Préparation

Toutes les préparations d'organométalliqes ont lieu en milieu anhydre et souvent à l'abri de l'oxygène.

A. À partir d'un dérivé halogéné

1. Organomagnésiens mixtes : réactif de Grignard

La réactivité des halogénures aromatiques sera envisagée au chapitre 30. Signalons que les bromures aromatiques forment également des organométalliques (réactifs de Grignard et lithiens).

$$R-Br \quad + Mg \xrightarrow[\text{anhydre}]{Et_2O} R-Mg-Br$$

$$C_6H_5-Br \xrightarrow[Et_2O \text{ anhydre}]{Mg} C_6H_5-Mg-Br$$

Fig. 14.1. **Bilan de la formation d'un organomagnésien mixte.**

Les halogénures d'alkyles réagissent avec le magnésium en milieu anhydre en utilisant l'éther éthylique (plus rarement le tétrahydrofurane) comme solvant. Le mécanisme de l'insertion du métal est une oxydoréduction qui ne sera pas étudiée en détail.

On ne peut pas préparer des organométalliques avec des composés dans lesquels l'halogène est séparé d'un hétéroatome par deux carbones car l'organométallique intermédiaire donne une réaction d'élimination.

Br, A, Mg, éther anhydre, ⊕ Mg — Br, A, ⊖, H, H, H, H, + ⊖ A ⊕ Mg — Br

Cette réaction connaît une application pratique : on « démarre » souvent les organomagnésiens en ajoutant quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane. Le dibromoéthane réagit facilement et attaque ainsi la surface du magnésium mais ne laisse pas de sous-produits car il se forme de l'éthylène qui s'élimine et du $MgBr_2$.

2. Organoalcalins

Les organolithiens sont les plus utilisés.

$$R-Br + 2\,Li \xrightarrow[\text{anhydre}]{Et_2O} R-Li + LiBr$$

Fig. 14.2.
Formation d'organolithien.

B. Préparation par échange de métal, à partir d'organomagnésiens mixtes

Les organocadmiens et zinciques sont obtenus par échange de métal : un organomagnésien est traité par le chlorure de cadmium.

IV. Structure des organométalliques

A. Polarisation de la liaison carbone métal (C-Mé)

Les métaux étant plus électropositifs que le carbone, la liaison C-Mé est toujours polarisée avec au moins une charge positive partielle sur Mé et une négative partielle sur C. Dans la plupart des organométalliques, la liaison C-Mé est partiellement ionisée.

Le pourcentage de liaison ionique est fonction du métal :

Métal	Na	Li	Mg	Cd	Zn
Proportion de liaison ionique en %	40	37	30	20	20

Les organométalliques sont d'autant plus réactifs que le pourcentage de liaison ionique est élevé. On observe l'ordre de réactivité : lithiens et sodiques > magnésiens > cadmiens et zinciques.



Fig. 14.3.
Ionisation des organométalliques.

B. Le solvant est fortement associé aux métaux

On représente souvent le magnésium complexé par deux molécules d'éther oxyde. Les organométalliques sont donc encombrés ce qui contribue à expliquer leur très forte basicité.

V. Propriétés chimiques

> Les organométalliques sont des carbanions qui se comportent comme des bases ou des nucléophiles. Les réactions nucléophiles se traduisent par des réactions de substitution ou d'additions.

A. Comportement basique : réactions avec les composés à hydrogène mobile

> Les organométalliques se comportent comme des bases et arrachent les hydrogènes mobiles. Cela explique pourquoi ils doivent être préparés en milieu anhydre. En fin des réactions mettant en jeu des organométalliques on ajoute toujours de l'eau afin de décomposer l'organométallique qui n'aurait pas réagi et les alcoolates formés.

■ La méthode de Zerevitinof était parfois utilisée pour doser les composés à hydrogène mobile par mesure du volume de méthane dégagée : $CH_3MgI + A\text{-}H \rightarrow CH_4 + A\text{-}Mg\text{-}I$

$$R^{\ominus}\ Mé^{\oplus} + A-H \longrightarrow A-Mé + R-H$$

$$A-H + Et-Mg-Br \longrightarrow A-Mg-Br + Et-H$$

$$H-O-H + Et-Mg-Br \longrightarrow H-O-Mg-Br + Et-H$$

$$R-O-H + Et-Mg-Br \longrightarrow R-O-Mg-Br + Et-H$$

$$R_2N-H + Et-Mg-Br \longrightarrow R_2N-Mg-Br + Et-H$$

$$R-C\equiv C-H + Et-Mg-Br \longrightarrow R-C\equiv C-Mg-Br + Et-H$$

Fig. 14.4.
Bilan général et exemples de réaction du bromure d'éthyle magnésium avec divers composés à hydrogène mobile.

B. Réaction avec l'oxygène

Les organométalliques sont susceptibles de réagir avec l'oxygène pour donner des alcoolates qui sont décomposés par l'eau en alcools.
Cette réaction est peu utilisée. En revanche, elle explique pourquoi les réactions des organométalliques sont conduites sous atmosphère d'azote ou d'hélium afin d'éviter que l'oxygène de l'air ne réagisse avec l'organométallique.

$R\text{-}Mg\text{-}X \xrightarrow{O_2} R\text{-}O\text{-}O^{\ominus}\ {}^{\oplus}Mg\text{-}X \xrightarrow{R\text{-}Mg\text{-}X} 2\ R\text{-}O^{\ominus}\ {}^{\oplus}Mg\text{-}X$

Fig. 14.5. **Réaction des organométalliques avec l'oxygène.**

C. Réaction avec les halogénures d'alkyles

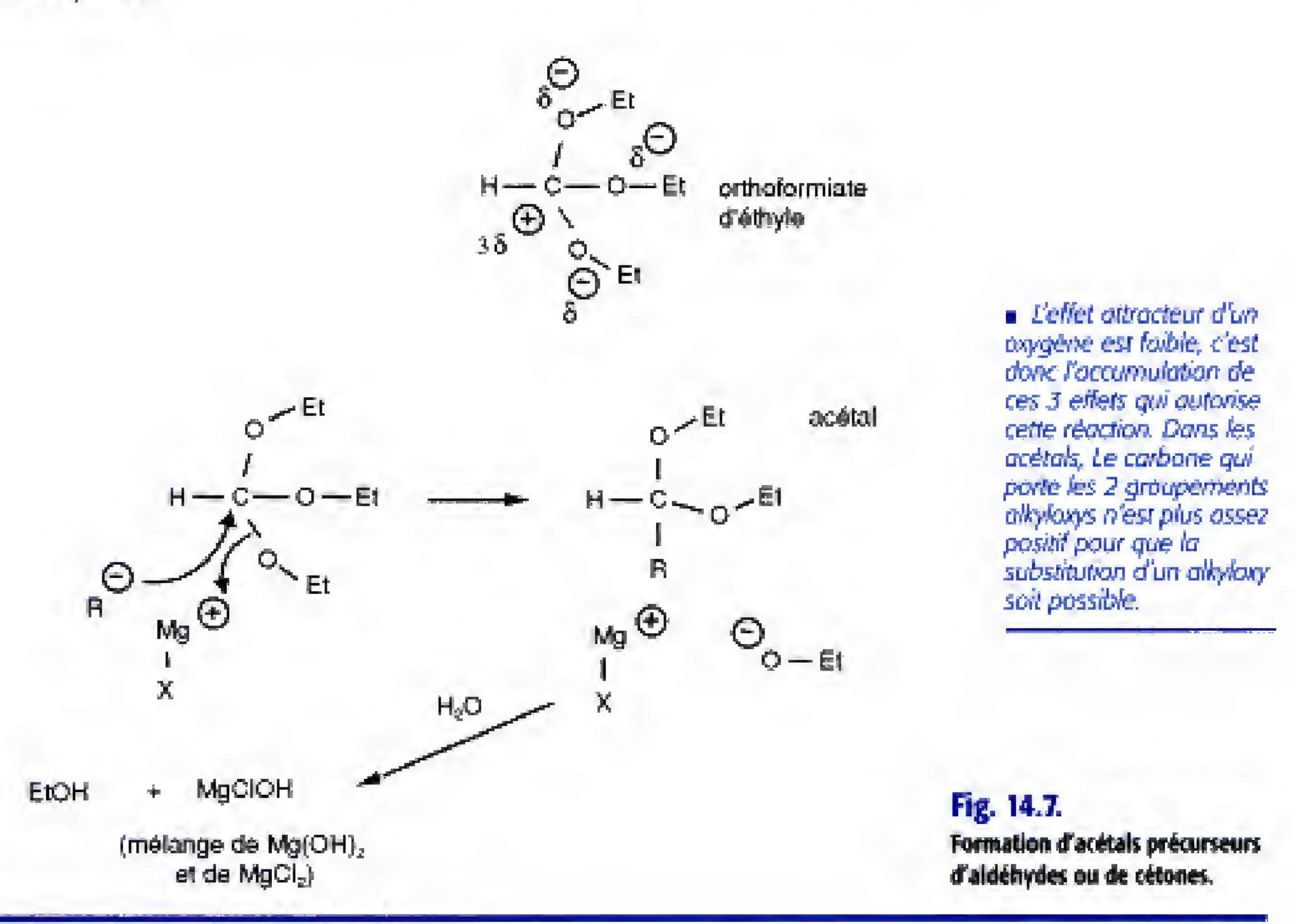
Les organométalliques les plus réactifs (lithiens et magnésiens) substituent les halogènes des halogénures les plus réactifs (halogénures d'allyle ou de benzyle).

BrMg⊕ Br R⊖ —SN→ R (allyle) + $MgBr_2$

Fig. 14.6. **SN par les organométalliques.**

D. Substitution d'un groupement alkyloxy

Les organomagnésiens mixtes réagissent avec les orthoesters comme l'orthoformiate d'éthyle pour donner des acétals. Les acétals sont clivés par hydrolyse acide (le mécanisme de clivage sera détaillé au chapitre 22 « Carbonylés »).



■ *L'effet attracteur d'un oxygène est faible, c'est donc l'accumulation de ces 3 effets qui autorise cette réaction. Dans les acétals, Le carbone qui porte les 2 groupements alkyloxys n'est plus assez positif pour que la substitution d'un alkyloxy soit possible.*

Fig. 14.7. **Formation d'acétals précurseurs d'aldéhydes ou de cétones.**

Les trois oxygènes en raison de leur caractère attracteur, rendent électropositif le carbone sur lequel ils sont fixés.
Les époxydes donnent une réaction comparable. Dans le cas des époxydes, c'est la tension de cycle qui rend ces éthers oxydes réactifs. Dans le mécanisme, il est important de noter le rôle du métal qui s'associe avec un doublet de l'oxygène.

Fig. 14.8.
Ouverture nucléophile des époxydes.

E. Réactions d'additions sur les groupements C=O et C≡N

Les réactions d'addition reflètent les différences de réactivité des organométalliques. Ainsi, les organométalliques les plus réactifs : RMgX, RLi, RNa réagissent sur les esters, les cétones, les nitriles et les chlorures d'acides.
En revanche, les organométalliques les moins réactifs (R_2Cd et R_2Zn) ne réagissent que sur les plus réactifs des groupements C=O : celui des chlorures d'acides.

1. Mécanisme général d'addition

Le métal en s'associant à l'oxygène ou à l'azote accroît le caractère positif du carbone sur lequel vient se fixer le carbanion.

D'une manière imagée, on peut retenir que le carbanion pousse et le métal tire.

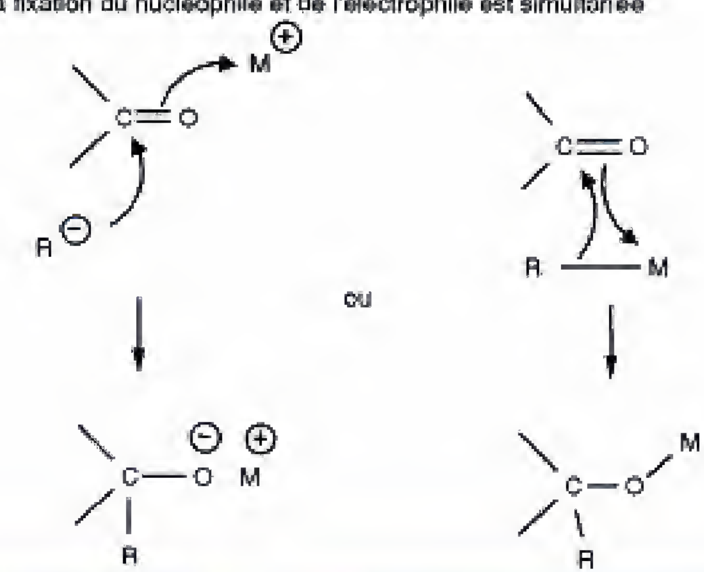


Fig. 14.9.
Mécanisme général des additions nucléophiles sur les groupements C=O.

2. Réaction d'addition sur les composés carbonylés : aldéhydes ou cétones

Il se forme des alcoolates qui sont ultérieurement décomposés par l'eau en alcools primaires secondaires ou tertiaires selon la nature du carbonylé mis en réaction.

Fig. 14.10.
Bilan de l'addition nucléophile sur les aldéhydes et cétones.

3. Addition sur les esters

Les lithiens, sodiques et magnésiens mixtes réagissent sur les esters. Le produit d'addition intermédiaire se décompose en cétone. La seconde étape est plus rapide que la première, le carbonyle cétonique étant beaucoup plus réactif que celui des esters.

Fig. 14.11.
Formation d'alcool tertiaire par addition nucléophile sur les esters.

4. Addition des organolithiens sur les chlorures d'acides à basse température : formation de cétones

Les organolithiens, plus réactifs que les magnésiens peuvent réagir à basse température.
Le produit intermédiaire d'addition est stable car la liaison O-Li est solide. Lorsque tout l'organométallique est consommé, on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante, ce qui entraîne la décomposition du produit intermédiaire d'addition.

Fig. 14.12.
Mécanisme de l'addition élimination avec les chlorures d'acides.

5. Réaction des organocadmiens sur les chlorures d'acides

C'est la seule addition donnée par ces réactifs. Nous avons vu que organocadmiens et organozinciques ne peuvent réagir sur les cétones. En fait, cette réaction donne des rendements faibles. On préfère utiliser les lithiens à basse température pour convertir les chlorures d'acides en cétones.

Fig. 14.13.
Formation de cétones par réaction de cadmiens sur les chlorures d'acides.

6. Addition sur l'anhydride carbonique, CO_2

La carbonatation des lithiens et surtout des organomagnésiens est une synthèse des acides carboxyliques. Il est nécessaire de faire une hydrolyse acide en fin de réaction de manière à transformer le sel en acide carboxylique.

Fig. 14.14.
Carbonatation des organométalliques.

7. Addition sur les nitriles

Les nitriles additionnent les lithiens et les magnésiens pour former des imines facilement hydrolysés en cétones. La réaction marche mal avec les nitriles qui comportent un hydrogène sur le carbone en α du C≡N. En effet, cet hydrogène est mobile et il se développe une réaction secondaire qui correspond au comportement basique de l'organométallique.

Fig. 14.15.
Addition nucléophile sur les nitriles. Les molécules entre crochets ne sont pas isolées.

R² ⊖ =N R¹ ⊕MgCl —HCl / H_2O→ [R² =N–H R¹ → R² ⊕ =N(H)H R¹ Cl⊖] → R² =O R¹ + NH_4^+ Cl⊖

Fig. 14.15. (suite).

POINTS CLÉS

- Les organométalliques sont des carbanions. Les plus utilisés sont les organomagnésiens mixtes.
- Les organométalliques se comportent comme des bases avec les composés à hydrogène mobile. Ils sont ainsi décomposés par l'eau.
- L'addition nucléophile des organométalliques sur des cétones ou des aldéhydes conduit, après décomposition par l'eau, à des alcools.

ENTRAÎNEMENT

1. Angers, 1997.

Préparation du 2-deutéro-cyclopentène à partir du cyclopentène.

2. Montpellier, 1999.

Comment passer de l'oxyde d'éthylène au propanol ?

3.

L'acétylène réagit avec le bromure d'éthylmagnésium pour former le produit **A** et un gaz **B**.

Le produit **A** utilisé en large excès est opposé à l'estrone : estra-1,3,5-trien-3-ol-17-one ; on isole après décomposition par l'eau acide le produit **C**. Pour quelle raison utilise-t-on un excès de **A** par rapport à l'estrone ?

15 Alcools

I. Propriétés physiques
II. Propriétés chimiques

Les alcools comportent un groupement OH placé sur un carbone sp^3. On distingue les alcools primaires RCH_2OH, secondaires R^1R^2CHOH, tertiaires $R^1R^2R^3COH$.

I. Propriétés physiques

Ils sont associés par liaison hydrogène. Ceci se traduit notamment par des points d'ébullitions relativement élevés.
Ex. : CH_3CH_2OH, E = 78 °C ; l'oxyde de méthyle, CH_3-O-CH_3, E = 24 °C.

$$R-\overline{\underline{O}}-H \cdots\cdots \overline{\underline{O}}(H)-R$$

Fig. 15.1.
Association des alcools par liaison hydrogène.

L'éthanol forme des azéotropes avec l'eau. La fonction alcool constitue une partie hydrophile de la molécule et la chaîne carbonée une partie hydrophobe. Il en résulte que les premiers termes (alcools à petit nombre d'atomes de carbones) sont miscibles à l'eau. Les alcools sont solubles dans les solvants organiques, ce sont eux-mêmes de bons solvants.

II. Propriétés chimiques

Les réactions II.A et II.B impliquent la rupture de la liaison O-H et les réactions II.C à II.F la rupture de la liaison C-O.

A. Mobilité de l'hydrogène : formation et réactivité des alcoolates

Le proton de la fonction alcool est susceptible d'être arraché par une base (alcools primaires : pKa = 15), mais on forme également les alcoolates par action directe de métaux alcalins (Li, Na, K) sur un alcool (réaction analogue à celle du sodium avec l'eau).
Les alcoolates sont décomposables par l'eau.
Les alcools secondaires ou tertiaires sont moins acides : pKa = 16-17 en raison de la déstabilisation de l'anion par effets +I.
Les alcoolates encombrés sont exclusivement des bases (*tert*-butylate de potassium).

$$R\text{-}O\text{-}H + Na \longrightarrow R\text{-}O^{\ominus}\ Na^{\oplus} + 1/2\ H_2$$

$$R\text{-}O\text{-}H + Na\,OH \rightleftharpoons R\text{-}O^{\ominus}\ Na^{\oplus} + H_2O$$

Fig. 15.2.
Formation des alcoolates.

La réaction d'un alcoolate non encombré avec un dérivé halogéné conduit à un éther oxyde.

La réaction peut être intramoléculaire et ainsi plus facile. Ainsi, la formation des époxydes est réalisée par cyclisation d'alcools α-chlorés par la soude anhydre dans des conditions très douces. Dans ces conditions, la réaction est une SN_2 interne. La stéréochimie du dérivé halogéné détermine ainsi celle de l'époxyde.

$$R^1\text{-}O^{\ominus}\ Na^{\oplus} + R^2\text{-}Br \longrightarrow R^1\text{-}O\text{-}R^2 + NaBr$$

Fig. 15.3.
Formation d'éther oxyde par SN de dérivés halo-génés par des alcoolates. Cas particulier de la formation des époxydes.

Une réaction intramoléculaire (cyclisation) est toujours plus facile que la même réaction réalisée de manière intermoléculaire. L'énergie d'activation est moindre car on économise la part de l'énergie d'activation qui sert à rapprocher les réactifs. Il en découle de très nombreuses conséquences chimiques et biologiques.

B. **Estérification :** voir plus loin chapitre 24, « Acides »

C. Déshydratation de deux molécules d'alcool primaires en éther oxyde

C'est une synthèse d'éthers oxydes symétriques.

$$2\ CH_3CH_2\text{-}OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2\text{-}O\text{-}CH_2CH_3 + H_2O$$

léger chauffage → éther éthylique (éthyloxyéthane)

L'acide sulfurique a deux rôles : donneur de protons et déshydratant. L'anion sulfate est un mauvais nucléophile (site anionique encombré), il ne donne pas de réaction de type SN_2.

▪ *L'éther éthylique était parfois appelé éther sulfurique en allusion au catalyseur utilisé dans sa préparation.*

Fig. 15.4.
Mécanisme de la formation d'éthers oxydes par catalyse acide à partir d'alcools primaires.

Le chauffage (60 °C) permet de séparer l'éther éthylique par distillation à mesure qu'il se forme (points d'ébullition Et_2O : E = 35 °C ; EtOH : E = 78 °C). Le mécanisme est une SN_2 d'une molécule d'alcool sur le produit de protonation d'une seconde molécule d'alcool.

On peut d'autre part former des éthers oxydes par réaction d'un carbocation avec un alcool : voir chapitre 17, « Éther oxydes ».

▪ *Le même mécanisme n'est pas possible avec les alcools secondaires et tertiaires nucléophiles encombrés.*

D. Déshydratation des alcools primaires, secondaires et tertiaires en éthyléniques

Le mécanisme est toujours une E_1 quelle que soit la nature de l'alcool. Pour déshydrater les alcools primaires, on chauffe en présence de $KHSO_4$ ou d'alumine ce qui permet d'éviter les réactions secondaires comme la formation des éthers oxydes selon II.C.

Fig. 15.5. **Formation d'éthylénique par deshydratation acido-catalysée des alcools.**

E. Réaction des alcools avec les hydracides

La vitesse de réaction diminue dans l'ordre alcool III > alcool II >alcool I. Selon la nature de l'alcool, le mécanisme est une SN_1, une SN_2, ou un mélange (SN_1 + SN_2) Certains alcools tertiaires donnent des produits transposés en raison de réarrangement de carbocations intermédiaires.

$$\text{R-OH} + \text{HX} \longrightarrow \text{R-X} + H_2O$$

Alcools tertiaires : SN_1 : étape lente : formation de carbocation.

Alcools primaires : SN_2.

Fig. 15.6. **Obtention des dérivés chlorés par action d'hydracide sur les alcools.**

F. Substitution de l'hydroxyle des alcools par un halogène sans utilisation d'hydracides

On préfère aux hydracides des réactifs d'halogénation. Le plus utilisé est $SOCl_2$, il a l'intérêt de ne livrer que des sous-produits gazeux. Le pentachlorure de phosphore PCl_5 est également employé.

$$R\text{-}OH + SOCl_2 \longrightarrow R\text{-}Cl + H\text{-}Cl + SO_2$$

G. Oxydations

Les alcools secondaires sont facilement oxydés en cétones par les sels chromiques ou le permanganate de potassium. Avec les mêmes réactifs, les alcools primaires sont oxydés en acides carboxyliques. (L'aldéhyde, formé de manière intermédiaire, est plus rapidement oxydé que l'alcool de départ.)
Plusieurs procédés d'oxydation permettent toutefois de limiter l'oxydation à la formation d'aldéhyde.

CrO_3

CrO_3 / $KMnO_4$

Fig. 15.7.
Oxydation des alcools par les sels de chrome.

Les alcools tertiaires ne réagissent pas. Cependant, dans des conditions très énergiques, ils sont clivés selon des réactions complexes.
Le mécanisme de l'oxydation chromique implique une estérification de l'alcool suivie de l'oxydo-réduction couplée.

anhydride chromique

acide chromique (orangé)

acide chromeux (vert)

Fig. 15.8.
Mécanisme de l'oxydation chromique : le chrome passe de l'état d'oxydation +VI à l'état d'oxydation + IV.

POINTS CLÉS

- Les alcools primaires sont susceptibles de se déshydrater en éther oxyde.
- Les alcools secondaires sont oxydés par de nombreux oxydants en cétones.

Fonctions plurihydroxyles

16

I. α-Diols ou α-glycols

Ils comportent deux fonctions alcools sur deux carbones voisins. Le dérivé le plus important est l'éthylène glycol, HO-CH_2-CH_2-OH, qui est le constituant principal des « antigels ».

A. Transposition pinacolique

Le pinacol réagit avec l'acide sulfurique pour former une cétone : la pinacolone.
Comme dans toutes les réactions des alcools tertiaires en milieu acide, il y a d'abord formation d'un carbocation. Le carbocation se transpose par migration d'un des groupements R avec son doublet d'électron de liaison (SN interne).

Fig. 16.1.
Mécanisme de la transposition pinacolique.

B. Formation de dioxolane par condensation avec un composé carbonylé

Les aldéhydes et cétones réagissent avec l'éthylène glycol pour former des dioxolanes. Il s'agit d'un des modes habituel de protection du groupement carbonyle. (Voir chapitre 21.)

C. Coupure oxydative par l'acide periodique

Les diols sont clivés avec formation d'aldéhydes.

Fig. 16.2.
Bilan du clivage oxydatif des diols.

Le milieu acide favorise la formation d'un ester cyclique de l'acide periodique qui par un mécanisme cyclique concerté conduit à la formation des deux molécules d'aldéhyde. Dans cette étape, le degré d'oxydation de l'atome d'iode passe de l'état + VII à l'état +V. Lors du mécanisme concerté, la flèche en direction de l'iode correspond à une réduction de cet atome (gain d'électron).

Fig. 16.3.
Mécanisme de l'oxydation periodique des diols.

II. Triols : le glycérol

Le glycérol est un constituant des triglycérides qui sont hydrolysées par chauffage en milieu alcalin avec formation de glycérol et de savons : sels d'acides gras.

$$CH_2(OCOR^1)-CH(OCOR^2)-CH_2(OCOR^3) \xrightarrow[\text{chauffage}]{NaOH,\ H_2O} \underset{\text{glycérol}}{CH_2OH-CHOH-CH_2OH} + \underset{\text{savon}}{R^1COONa + R^2COONa + R^3COONa}$$

Fig. 16.4.
Saponification des triglycérides.

Estérifié par l'acide nitrique, le glycérol donne la nitroglycérine constituant de la dynamite et utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine sous le nom de trinitrine. Il s'agit d'une réaction très dangereuse à réaliser.

$$CH_2OH-CHOH-CH_2OH \xrightarrow{3\ HNO_3} CH_2ONO_2-CHONO_2-CH_2ONO_2$$

Fig. 16.5.
Formation de la trinitroglycérine.

POINT CLÉ

► Le mécanisme de la transposition pinacolique s'apparente à celui de la déshydratation d'un alcool tertiaire.

Éthers oxydes

17

I. Définition

Les éthers oxydes comportent deux substituants carbonés liés à un oxygène. L'oxygène est hybrydé sp^3 sauf si cet oxygène est lui même lié à un carbone sp^2.

II. Propriétés physiques

Densité < 1. Insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. L'éther éthylique est parfois utilisé comme solvant. Il dissout les graisses mais son pouvoir solvant des molécules organiques est inférieur à celui de CH_2Cl_2.
Les termes comprenant un petit nombre d'atomes de carbone sont volatils, ainsi l'éther éthylique a un point d'ébullition de 35° C.
L'extrême inflammabilité de l'éther éthylique, liée à sa grande volatilité, rend ce produit dangereux à manipuler. L'éther éthylique, qui était utilisé comme désinfectant de la peau n'est plus disponible en officine car il donnait lieu à une toxicomanie.

III. Préparations

Deux préparations ont été envisagées au chapitre 15, « Alcools » :
– La substitution nucléophile d'un halogénure par un alcoolate est la préparation la plus classique des éthers oxydes non symétriques.
– La formation de l'éther oxyde peut s'accompagner de la formation concurrente d'éthylénique résultant d'une E_2. La déshydratation sulfurique des alcools primaires conduit aux éthers oxydes symétriques.
Les éthers oxydes sont également obtenus par réaction d'un alcool avec un carbocation. Deux réactions seront envisagées :

A. Éthers de *tert*-butyle

Le carbocation intermédiaire est stabilisé par effet +I.

Fig. 17.1.
Formation des éthers de *tert*-butyle par réaction du 2-méthylpropène avec les alcools en milieu anhydre et en présence d'une catalyse acide.

B. Éthers de tétrahydropyrane

Le mécanisme est comparable, le carbocation intermédiaire est dans ce cas stabilisé par un effet + M de l'oxygène.

Fig. 17.2.
Mécanisme de formation des éthers de tétrahydropyrane.

(L'attaque nucléophile de l'oxygène peut être écrite sur l'une ou l'autre des deux formes mésomères.)

IV. Propriété chimique : clivage acide des éthers oxydes

Le groupement éther oxyde est stable en milieu basique ou nucléophile. Il peut être clivé en milieu acide. Tous les mécanismes de clivage impliquent une protonation de l'oxygène. Celui-ci manifeste un certain caractère basique en donnant un doublet d'électron à un proton. La forme protonée est très instable, très minoritaire dans le milieu, mais c'est l'intermédiaire de toutes les réactions de coupure.



Fig. 17.3.
Protonation réversible des éthers oxydes.

Le clivage est facile lorsque l'un des carbocations R¹ ou R² est stable.

A. Clivage facile des éthers de *tert*-butyle et des éthers de tétrahydropyrane

Ils sont coupés à température ambiante par HCl dilué.

Fig. 17.4.
Clivages dans des conditions douces des éthers de *tert*-butyle et de tétrahydropyrane.

Les éthers de *tert*-butyle et de tétrahydropyrane sont souvent utilisés comme groupement protecteur de la fonction alcool dans des réactions où on ne souhaite pas que celle-ci interfère.

> Le groupement protecteur permet de masquer temporairement une fonction.
> Les groupements protecteurs doivent être faciles à introduire, stables dans les conditions de la réaction où ils protègent la fonction, et facilement éliminés.

B. Clivage difficile des éthers oxydes méthyliques

Le groupement méthyle ne correspond pas à un carbocation stable. Il en résulte que le clivage de la liaison C-O est très difficile. On utilise l'acide iodhydrique pour deux raisons :
– L'acide iodhydrique est un acide très fort on favorise ainsi la protonation de l'oxygène.
– L'ion iodure, excellent nucléophile réalise une substitution nucléophile en attaquant sur le carbone lié à l'oxygène de l'éther oxyde le plus dégagé.

Fig. 17.5.
Clivage dans des conditions acides énergiques des éthers méthyliques.

POINTS CLÉS

▶ D'une manière générale, les éthers oxydes sont inertes. Ainsi, les éthers méthyliques sont clivés uniquement par chauffage en milieu très acide.

▶ Les éthers de *tert*-butyle sont formés par réaction d'alcools avec le méthylpropène en présence d'une trace de catalyseur acide et en milieu anhydre. Ils sont clivés facilement par une solution acide diluée.

ENTRAÎNEMENT

1. Proposez un mécanisme pour la réaction suivante.

Cl
OH
H
+
HO
O
Cl
H
O=S=O
OH

2. **Paris 5, 2007.**

Le 3-chloropropan-1-ol est traité par le méthylpropène (2-méthylprop-1-ène) en milieu anhydre en présence d'une trace de catalyseur acide. On forme le produit **A**.

A réagit avec du magnésium dans l'éther anhydre : il se forme **B**.

B n'est pas isolé mais additionné à de l'anhydride carbonique CO_2. Il se forme **C**.

C est extrait par un solvant organique après acidification du milieu réactionnel (pH 2 à 3).

Époxydes

18

I. Définition, nomenclature
II. Préparations (classées par ordre d'intérêt pratique)
III. Propriétés chimiques

I. Définition, nomenclature

Les époxydes, ou oxiranes, sont des hétérocycles oxygénés.
Nomenclature : dans les hétérocycles simples, l'hétéroatome a l'indice 1.
On utilise aussi le terme oxyde d'alcène.

Fig. 18.1.
Le 2,2-diméthyloxirane et l'oxyde d'éthylène.

II. Préparations (classées par ordre d'intérêt pratique)

A. **Action d'un peracide sur un éthylénique** (voir chap. 10)

B. **Action d'une base sur un alcool α-halogéné** (voir chap. 15)

III. Propriétés chimiques

Les époxydes sont beaucoup plus réactifs que les éthers oxydes en raison de la tension du cycle. L'ouverture acide et l'ouverture nucléophile sont très faciles.

A. Ouverture acide

L'oxyde de propylène est ainsi utilisé comme accepteur d'acide.

Fig. 18.2.
Réaction des époxydes avec les acides : mécanisme de l'action d'un acide A-H. Le carbocation intermédiaire est stabilisé par effets + I.

Le sens de l'ouverture est déterminé par la stabilité du carbocation intermédiaire.

B. Ouverture nucléophile

Fig. 18.3.
Mécanisme général : action d'un nucléophile Y^-.

L'orientation de la réaction est déterminée par un facteur électronique et surtout par un facteur stérique :
– facteur électronique : le réactif nucléophile attaque sur le carbone le moins chargé négativement ;
– facteur stérique : l'attaque a lieu du côté le plus dégagé du cycle.

Mécanisme dans le cas particulier des amines (nucléophiles non chargés) (voir chapitre 20).

Fig. 18.4.
Mécanisme dans le cas particulier des amines (nucléophiles non chargés).

POINT CLÉ

▸ Les nucléophiles réagissent très facilement avec les époxydes sur le carbone le moins encombré, qui est également le moins négatif.

E N T R A Î N E M E N T

1. Lyon, 1996.

Quelle est, parmi les produits **C**, **D**, **E**, la formule du produit G ?

H_3C, H_3C ... Br —(Mg / éther anhydre)→ F —(1. époxyde–CH_3 ; 2. $H_3O^{\oplus}$)→ G + produits minéraux

C : $(H_3C)_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(OH){-}CH_3$

D : $(H_3C)_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}O{-}H$

E : cycle O–C(CH_3)(CH_3)–CH($CH{=}CH_2$)–CH_2–CH(CH_3)(H)

Dérivés nitrés aliphatiques, diazoalcanes

19

I. **Dérivés nitrés**
II. **Diazométhane**

I. Dérivés nitrés

A. Définition, structure

Le groupement nitro ne doit pas être confondu avec le groupement isomère ester nitreux.

> L'azote et les deux oxygènes sont hybridés sp^2 ; le doublet de l'azote est utilisé pour former une double liaison avec l'un des oxygènes. L'azote porte une charge positive. Le groupement NO_2 est fortement électroattracteur : effets – I et – M s'il est conjugué.

dérivé nitré

esters nitreux

Fig. 19.1.
Structure plane du groupement nitro.

B. Mobilité de l'hydrogène en α du groupement NO_2 et réaction d'alkylation

Un hydrogène placé sur le carbone en α du NO_2 est mobile ; pKa = 10. Le carbanion est stabilisé par effet – I et – M. L'anion formé réagit par SN avec les dérivés halogénés.

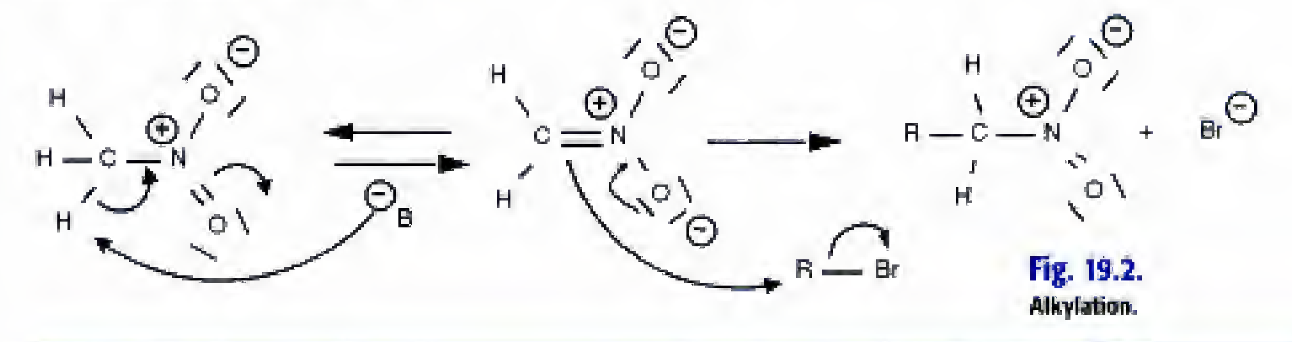


Fig. 19.2.
Alkylation.

C. Réduction

De nombreux réactifs réduisent les dérivés nitrés en amines primaires.

$$R-NO_2 \xrightarrow{H_2,\ Pd/C} R-NH_2$$

Fig. 19.3.
Préparation des amines primaires.

II. Diazométhane

A. Formation

Le diazométhane est obtenu par décomposition en milieu basique de la N-méthylnitrosourée. C'est un gaz (que l'on manipule en solution dans l'éther). Il est toxique et explosif. L'azote central est hybridé sp.

$$O{=}N-N(CH_3)-C({=}O)-NH_2 \xrightarrow[H_2O/Et_2O]{KOH} H_2C{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} + \overset{\oplus}{K}\ \overset{\ominus}{O}-C({=}O)-NH_2$$

Fig. 19.4.
Action de la potasse sur la N-méthyl-N-nitrosourée et structure du diazométhane.

B. Réaction avec les acides carboxyliques : obtention d'esters méthyliques

La préparation d'esters méthyliques par le diazométhane est réservée à des cas particuliers : acides en faible quantité, fragiles... C'est une méthode très douce. Le diazométhane réagit toujours comme un carbanion. Il se comporte comme une base avec les acides carboxyliques. L'anion carboxylate réalise très facilement une substitution nucléophile de la molécule d'azote, excellent groupe partant.

$$R-C({=}O)-O-H + H_2C{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N} \longrightarrow R-C({=}O)-\overset{\ominus}{O} + H_3C-\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow{SN_2} R-C({=}O)-O-CH_3 + N{\equiv}N$$

Fig. 19.5.
Formation d'esters méthyliques.

POINTS CLÉS

- Le diazométhane se comporte comme un carbanion.

20 Amines

I. Définition

Les amines dérivent de l'ammoniac par remplacement d'un ou plusieurs hydrogènes par des groupements alkyles ou aryles. On distingue les amines primaires (I), secondaires (II) et tertiaires (III).

amine I　　amine II　　amine III

Fig. 20.1.
Les 3 classes d'amines.

II. Préparations

A. Réaction d'Hofmann (fig. 20.2)

La réaction de l'ammoniac avec des dérivés halogénés conduit généralement à un mélange complexe de produits diversement substitués, ce qui limite l'intérêt préparatif de la réaction d'Hofmann. Ceci implique des SN mettant en jeu le doublet de l'azote. Des méthodes spécifiques d'accès aux trois classes d'amines ont été développées.

B. Préparation des amines primaires

1. Alkylation du sel de potassium du phtalimide : synthèse de Gabriel (fig. 20.3)

Cette synthèse consiste à bloquer deux liaisons de l'ammoniac afin de permettre seulement une mono-alkylation. On utilise le phtalimide obtenu à partir de l'ammoniac. Le phtalimide possède un hydrogène mobile qui est arraché par l'hydroxyde de potassium. Le sel de potassium obtenu (phtalimide potassé) réagit avec le dérivé halogéné pour conduire par substitution nucléophile au produit N-alkylé.
Le dérivé N-alkylé est finalement clivé par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour former l'amine libre H_2N-R et un sel double de potassium. Le mécanisme de cette dernière réaction sera envisagé au chapitre « Dérivés de la fonction acide ».

Fig. 20.2.
Bilan de la réaction de l'ammoniac avec un dérivé halogéné.

Fig. 20.3.
Alkylation du phtalimide.

2. Transformation des amides en amine primaire par la dégradation d'Hofmann

La réaction d'un amide portant deux hydrogènes sur l'azote avec un hypobromite conduit à une amine primaire. Un hypobromite est obtenu par action d'une base minérale sur du brome. On peut considérer cette réaction comme le résultat de l'action successive du brome et de la base. Le nitrène, formé par élimination d'HBr, est un intermédiaire très réactif. Le

Fig. 20.4.
Interprétation de la mobilité du proton du phtalimide.
Comme toujours, l'acidité est déterminée par la stabilité de l'anion qui résulte du départ du proton. La charge négative est délocalisée, ce qui stabilise l'anion. (Tous les atomes – à l'exclusion des hydrogènes – sont hybridés sp².)

nitrène n'est pas chargé car la structure électronique de l'azote correspond bien à 5 électrons dans la couche externe. Une des orbitales est vide, elle est représentée par un rectangle. L'isocyanate est stable en milieu anhydre. Dans les conditions de la réaction, réalisée en solution aqueuse basique, il est rapidement décomposé par l'eau pour former l'amine et du carbonate de sodium.

nitrène isocyanate

$^{\ominus}Br$ HOH

Fig. 20.5.
Dégradation d'Hofmann.

3. Réductions

Les amines primaires sont fréquemment obtenues par réduction.

$$R-NO_2 \xrightarrow[Pd/C]{H_2} R-NH_2$$

$$R-C\equiv N \xrightarrow{AlLiH_4} R\text{–}CH_2\text{–}NH_2$$

Fig. 20.6.
Réductions des dérivés nitrés et des nitriles en amines primaires.

C. Préparation des amines secondaires

Elles sont le plus souvent obtenues par réduction.

Fig. 20.7.
Réductions des imines et des amines.

D. Préparation des amines tertiaires par la réaction d'Hofmann

C'est l'utilisation principale de la réaction d'Hofmann.

Fig. 20.8.
Synthèse des amines tertiaires.

En effet, la réaction de l'amine tertiaire avec une autre molécule d'alkylant est difficile donc on peut limiter la réaction à l'obtention de l'amine tertiaire.

III. Propriétés physiques des amines

Les amines sont solubles dans les solvants organiques. Les premiers termes (jusqu'à trois carbones) sont solubles dans l'eau.
Les amines primaires ou secondaires forment des liaisons hydrogènes.
Ces liaisons sont moins fortes que celles que donnent les alcools car l'azote est moins électronégatif que l'oxygène.

IV. Propriétés spectrales

A. IR

Pour les amines primaires et secondaires, l'absorption due à l'élongation de la liaison N-H se traduit par une large absorption :
$\nu'_{N\text{-}H} = 3\,200 - 3\,400\ cm^{-1}$.

B. RMN

N-H $0,5 < \delta_{NH} < 7$ ppm (échangeable par D_2O)
H-C-N $2,1 < \delta_{CH} < 3$ ppm

V. Propriétés chimiques des amines

L'ensemble des propriétés chimiques est la conséquence de la présence d'un doublet d'électron apparié sur un atome peu électronégatif. Il en résulte un comportement nucléophile ou basique.

A. Basicité

1. Échelle de la basicité

Fig. 20.9.
Équilibre de dissociation de l'acide conjugué et pKa des acides conjugués des amines tertiaires.

On utilise l'échelle des pKa des acides conjugués. L'acide conjugué résulte de la protonation de l'amine. Donc, plus l'amine est forte moins l'acide conjugué est dissocié, plus le Ka est petit et le pKa grand.

Les amines secondaires sont les plus basiques, on constate en effet que le pKa augmente d'abord avec le degré de substitution de l'atome d'azote puis le pKa diminue lors du passage des amines secondaires aux amines tertiaires.

amine	NH_3	CH_3-NH_2	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_3N$
pKa de l'acide conjugué	9,25	10,65	10,75	9,80

Interprétation : deux effets sont en compétition :
– Effet électronique : les groupements alkyles sont inducteurs donneurs, ils augmentent la densité de charge négative au niveau de l'azote ce qui facilite l'attaque du proton.
– Inversement, l'accumulation des substituants alkyles sur l'azote encombre cet atome et diminue ainsi sa réactivité.
En fait, les différences de basicité des amines aliphatiques sont faibles, dépendantes du solvant et ont peu de conséquences pratiques.
Les amines aromatiques sont moins basiques en raison de la délocalisation du doublet. Les substituants donneurs augmentent la basicité et les attracteurs la diminuent.

■ *Attention : ce tableau indi-que le pKa de l'acide conjugué et non le pKa de l'amine elle-même : équilibre du type.* $NH_3 \rightleftarrows {}^-NH_2 + H^+$: *pKa = 38*

Fig. 20.10.
Basicité des amines aromatiques, aniline : pKa = 4.

2. Conséquence de la basicité : formation de sel

Les amines forment des sels avec les acides minéraux et organiques.
Les applications sont nombreuses : on peut réaliser le dosage d'une amine par une solution titrée d'acide en présence d'un indicateur coloré.
Les amines sont généralement insolubles dans l'eau, alors que les sels sont solubles.

4. Oxydation des amines tertiaires

Les amines tertiaires sont oxydables par l'eau oxygénée en N-oxydes.

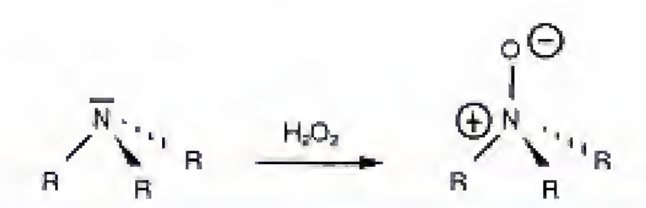


Fig. 20.15.
Formation de N-oxydes.

POINTS CLÉS

- Les amines sont nucléophiles et basiques car le doublet d'électrons est placé sur un atome peu électronégatif.
- L'échelle de basicité des amines est le pKa de son acide conjugué. L'acide conjugué est le produit de protonation de l'amine. L'acide conjugué d'une amine fortement basique est peu dissocié (peu acide) et, en conséquence, de pKa élevé.

Ammoniums quaternaires 21

I. Définition

Les ammoniums quaternaires comportent un azote lié à quatre groupements ; nous envisagerons seulement le cas où l'azote est hybridé sp^3. L'anion associé est soit un anion d'acide (hydracide, acide carboxylique...), soit un hydroxyde.

H_3C-H_2C, CH_2-CH_3, H_3C-H_2C, $CH_2-C_6H_5$ autour de $N^{\oplus}$; $Cl^{\ominus}$

Fig. 21.1.
Exemple de nomenclature, le chlorure de benzyltriéthylammonium.

II. Propriétés chimiques

A. Basicité

L'azote du groupement ammonium n'est pas basique car cet azote ne dispose pas d'un doublet d'électrons. Les sels d'ammonium, chlorures ou bromures par exemple, sont neutres. En revanche, les hydroxydes d'ammonium sont des bases fortes (basicité due à l'ion HO^-, comparable à celle de KOH ou de NaOH).

B. Élimination d'Hofmann

Le chauffage d'un hydroxyde d'ammonium conduit à un éthylénique et à une amine tertiaire. Les hydroxydes sont obtenus par réaction d'un sel d'ammonium avec une base forte. Il s'agit d'un équilibre. Les hydroxydes d'ammonium sont également formés par réaction de l'hydroxyde d'argent avec un sel d'ammonium. Dans ce cas, la réaction est totale en raison de l'insolubilité de l'halogénure d'argent.

Orientation de l'élimination selon Hofmann

Il s'agit d'une élimination concertée (E_2). Les hydrogènes situés sur le carbone en β du centre cationique sont mobiles, en raison de l'effet inducteur attracteur dû à la charge positive. Cette élimination est dite anti-Zaitsev car il se forme l'éthylénique le moins substitué. L'ion HO^- arrache l'hydrogène en position β le plus mobile. Les hydrogènes du groupement

Fig. 21.2.
Mécanisme de l'élimination d'Hofmann.

propyle sont moins mobiles en raison de l'effet +I du méthyle qui déstabilise l'anion résultant de l'arrachement du proton.

POINTS CLÉS

- L'élimination d'Hoffman est réalisée par chauffage d'un hydroxyde d'ammonium.
- Lors de l'élimination d'Hoffmann, on forme l'éthylénique le moins substitué.

Dérivés carbonylés : aldéhydes et cétones

22

I. Définition, nomenclature

Les dérivés carbonylés comportent un groupement carbonyle C=O lié à des substituants carbonés ou des hydrogènes.

formule générale des aldéhydes

méthanal (formaldéhyde)

benzaldéhyde

formule générale des cétones

acétone

acétophénone

benzophénone

Fig. 22.1.
Formule générale des aldéhydes et cétones et exemples de nomenclature de dérivés carbonylés.

II. Préparation

Des synthèses ont déjà été envisagées au niveau des éthyléniques (chapitre 10) et des organométalliques (chapitre 14).

A. Préparations communes aux aldéhydes et aux cétones

1. Oxydation des alcools

Cette réaction est surtout applicable aux alcools secondaires qui sont oxydés par une grande variété de réactifs dans des conditions simples et

Fig. 22.6.
Différences de réactivité des dérivés carbonylés.

carbone et donc la réactivité du C=O. Il en résulte que le trichloroéthanal est le plus réactif des aldéhydes.
L'encombrement au voisinage du groupement C=O gêne l'approche du nucléophile. Les aldéhydes dont l'un des substituants du C=O est un hydrogène sont moins encombrés et donc plus réactifs que les cétones. La tétraméthyl-2,2,4,4-pentanone est particulièrement peu réactive en raison de l'accumulation des effets inducteurs donneurs et de l'encombrement du carbone du C=O.

La réactivité des dérivés carbonylés est déterminée par des facteurs électroniques : densité de charge positive du carbone du C=O et par l'encombrement stérique.

B. Propriété du groupement carbonyle

Les réactions des différents nucléophiles sont étudiées par ordre de réactivité décroissante du nucléophile.

Les nucléophiles sont d'autant plus réactifs que la charge négative se trouve sur un atome peu électronégatif (la charge négative est moins retenue).

1. Addition d'hydrure H^-

L'hydrure possède une formule électronique $1s^2$; il transforme les carbonylés en alcools primaires ou secondaires.

a. *Hydrures de métaux*

Les deux réactifs les plus utilisés sont $NaBH_4$ et $AlLiH_4$. $AlLiH_4$, très réactif, est utilisé en milieu anhydre ; il est très inflammable. $NaBH_4$, plus facilement manipulable, peut être utilisé en solution dans l'alcool. Le bilan et le mécanisme d'action de ces deux réactifs sont les mêmes.

- *$NaBH_4$ ne réagit que sur les aldéhydes et cétones, alors que $AlLiH_4$ réagit également sur les esters et les amides.*

$$\mathrm{R_2C{=}O + Na^+\,BH_4^- \longrightarrow R_2CH{-}O{-}BH_3^-\,Na^+ \xrightarrow{H_2O} R_2CH{-}OH + B(OH)_3 + Na^+ + HO^-}$$

Fig. 22.7.
Addition nucléophile d'hydrure sur les aldéhydes et cétones.

b. *Isopropylate d'aluminium*

L'isopropylate d'aluminium agit comme un catalyseur.

$$\mathrm{R{-}CO{-}R + (CH_3)_2CH{-}OH \underset{70\ ^{\circ}C}{\overset{Al(OiPr)_3}{\rightleftharpoons}} R_2CH{-}OH + CH_3{-}CO{-}CH_3 \nearrow}$$

$$\mathrm{R{-}CO{-}R + (CH_3)_2CH{-}O{-}Al(OiPr)_2 \rightleftharpoons R_2CH{-}O{-}Al(OiPr)_2 + CH_3{-}CO{-}CH_3}$$

Fig. 22.8.
Bilan et mécanisme de l'action de l'isopropylate d'aluminium.

Le mécanisme repose sur deux réactions réversibles et deux facteurs de déplacement de l'équilibre.
– Réactions réversibles : transfert concerté d'un ion hydrure par un mécanisme à six centres (échange de groupement alcoolate. Les alcoolates d'aluminium sont ionisés. L'isopropylate intervient en quantité catalytique).
– Facteurs de déplacement de l'équilibre : on utilise un large excès d'isopropanol (environ 10 équivalents par rapport à R-CO-R) et on élimine la propanone à mesure qu'elle se forme par distillation. La propanone est le composé le plus volatil présent dans le milieu.

2. Additions de carbanions

a. *Organométalliques*

Voir chapitre 14.

d. *Cyanures alcalins*

$$R-CO-R \xrightarrow[NaCN]{HCN} R_2C(OH)-C\equiv N$$

■ *L'addition de l'ion cyanure est réversible. L'acide cyanhydrique fournit un proton et reforme ainsi l'ion cyanure catalyseur. Réaction très dangereuse en raison de l'extrême toxicité de HCN. L'acide cyanhydrique est formé in situ par neutralisation partielle de cyanures.*

Formation :

Décomposition en milieu basique :

NaCN

Fig. 22.12.
Formation et décomposition de cyanhydrines.

e. *Addition de carbanion énolate*

Voir plus loin.

3. Addition de nucléophiles azotés

a. *Molécule de type A-NH_2 formation d'imines*

$$R_2C=O + A-NH_2 \longrightarrow R_2C=N-A$$

R'-NH_2	=	amine primaire	⟶	imine
HO-NH_2	=	hydroxylamine	⟶	oxime
H_2N-NH_2	=	hydrazine	⟶	hydrazone
H_2N-NH-C_6H_5	=	phénylhydrazine	⟶	phénylhydrazone

■ *Les 3 dernières réactions conduisent aux dérivés caractéristiques des aldéhydes et cétones dont les constantes physiques ont parfois servi à identifier les carbonylés de départ avant le développement des spectroscopies.*

Fig. 22.13.
Bilan général et principales réactions des dérivés A-NH_2 sur les carbonylés.

Toutes les étapes sont réversibles. On peut distinguer l'addition puis la déshydratation.
Pour former les composés à C=N, il est parfois nécessaire d'éliminer l'eau à mesure qu'elle se forme par entraînement azéotropique (c'est surtout nécessaire pour les imines qui sont les plus difficiles à former).

■ *Lorsque l'azote est lui-même lié à un hétéroatome (hydroxylamine, hydrazines), la nucléophilie de l'azote est accrue et le composé formé est stabilisé par délocalisation. Ainsi les hydrazines sont souvent qualifiées de « super nucléophiles ».*

La réaction est réalisée à pH légèrement acide, ce qui est un compromis : les protons accélèrent l'étape de déshydratation. À un pH trop acide, tout le dérivé A-NH_2 est protoné et donc incapable de réaliser une attaque nucléophile.

Fig. 22.14.
Mécanisme de formation et d'hydrolyse des doubles liaisons imines.

Inversement, pour favoriser l'hydrolyse de tels composés, il suffit de se placer en présence d'une quantité suffisante d'acide : l'azote de l'imine est protoné, ce qui favorise l'addition nucléophile de la molécule d'eau. En outre, la protonation de l'ensemble des molécules de A-NH_2 évite la réversibilité de la réaction.

b. *Réaction des amines secondaires avec les carbonylés : formation d'énamines*

La formation de l'énamine nécessite l'élimination de l'eau à mesure qu'elle se forme par distillation azéotropique.
Tout le début du mécanisme (jusqu'à l'étape de déshydratation) est comparable au mécanisme de l'addition de la molécule de type A-NH_2 sur un carbonyle. Comme l'azote ne porte pas de proton, la seule déshydratation possible entraînera l'élimination du proton situé sur le carbone en α du groupement carbonyle.

4. Réaction avec les nucléophiles oxygénés

a. *Réaction avec les alcools*

Les alcools se condensent avec les carbonylés pour former des acétals.

Fig. 22.15.
Formation d'énamine.

L'eau doit être éliminée à mesure de sa formation. L'acide paratoluène sulfonique (PTSA) est généralement utilisé comme catalyseur acide.

Fig. 22.16.
Formation d'acétals en présence d'une catalyse acide.

b. *Réaction avec l'éthylène glycol : formation de dioxolane*

C'est un cas particulier du paragraphe précédent. En fait, on prépare rarement des acétals à partir d'alcools simples. La formation des dioxolanes est plus facile que la formation des acétals non cycliques. En effet, la seconde fonction alcool réalise une étape intramoléculaire plus facile que la même réaction intermoléculaire.

Fig. 22.19.
Combinaison bisulfitique.

6. Réaction d'oxydation des aldéhydes

Les aldéhydes sont des réducteurs. Ils sont facilement oxydés par les oxydants classiques et même, lentement, par l'oxygène de l'air.
Certains réactifs analytiques ont été utilisés pour mettre en évidence le caractère réducteur des aldéhydes :
– Le nitrate d'argent ammoniacal donne la réaction au « miroir d'argent » dans laquelle le cation Ag^+ est réduit en Ag^0 (argent métal).
– La liqueur de Fehling (solution de sels cuivriques bleue) donne un précipité d'oxyde cuivreux rouge brique.

Fig. 22.20.
Oxydation des aldéhydes en carboxyliques.

7. Réaction d'oxydo-réduction couplée : réaction de Cannizaro

Cette réaction est uniquement observée avec les carbonylés qui ne possèdent pas d'hydrogène sur le carbone en α du C=O. Elle est, de ce fait, presque uniquement effectuée avec les aldéhydes aromatiques comme le benzaldéhyde et ses dérivés. La moitié des molécules sont réduites, l'autre moitié est oxydée.
La réaction implique un transfert d'ion hydrure H^-, très réactif, s'additionne sur le carbonyle le plus réactif : la fonction aldéhyde.

Fig. 22.21.
Réaction de Cannizzaro des aldéhydes aromatiques.

8. Réduction du carbonyle en groupement méthylène : réaction de Wolf-Kishner

Le chauffage des hydrazones en présence de potasse entraîne la formation d'un carbanion qui se protonne aux dépens de la molécule d'eau formée. Une molécule d'azote s'élimine.

Fig. 22.22.
Bilan et mécanisme de la réaction Wolf-Kishner.

9. Formation d'amides par transposition de Beckmann

Traité en milieu acide, les cétoximes se transposent en amides. Le groupement du côté opposé à l'OH (anti) se transpose.
La formation d'un seul amide est interprétée par la migration du groupement R^1 concertée avec le départ d'une molécule d'eau. Le groupement

R' migre avec ses électrons de liaison et réalise une SN intramoléculaire dans laquelle l'eau est le groupe partant.

Fig. 22.23.
Bilan et mécanisme de la transposition de Beckmann.

C. Mobilité des hydrogènes en α du carbonyle

Les hydrogènes situés sur un carbone en α d'un carbonyle sont mobiles, pKa = 18 à 20. Cette faible acidité permet de réaliser leur substitution par des électrophiles. Cette substitution implique dans une première étape une énolisation du carbonyle.

1. Mécanismes de l'énolisation, tautomérie céto-énolique

La formation d'un énol peut se faire par catalyse acide ou basique.
En présence d'une base, un carbonylé se trouve donc sous trois formes en équilibre : forme cétonique, forme énol et énolate.
En présence d'une base comme la soude, la concentration d'énolate présente dans le milieu est faible.
Si l'on utilise une base très forte (BuLi), le milieu réactionnel contient une concentration élevée de l'énolate, il est alors indispensable d'opérer à basse température en raison de la grande réactivité de l'énolate.

énolate

énol

énol

Fig. 22.24.
Mécanismes basique et acide de l'énolisation.

On désigne par tautomérie céto-énolique l'équilibre existant entre une cétone ou son énol.
Dans le cas de cétones ordinaires, le rapport des concentrations énol/cétone est de l'ordre de 10^{-4}.

99,99 %

0,01 %

Fig. 22.25.
Équilibre céto-énolique.

Le passage entre la cétone et l'énol ne nécessite que des quantités catalytiques de base ou d'acide.
Et il faut utiliser des conditions tout à fait particulières pour empêcher l'équilibre de s'établir.
Les formes énol ont dans de rares cas été séparées des formes cétones par distillation (l'énol associé par liaison hydrogène a un point d'ébullition plus élevé que la cétone correspondante) dans un appareil en quartz (le verre n'est pas un matériau totalement inerte : il libère toujours des cations alcalins comme Ca^{2+}. Les quantités infinitésimales libérées sont suffisantes pour permettre l'établissement de l'équilibre).

2. Réactivité des énol et énolates

Les énol et énolates réagissent avec les électrophiles selon un mode comparable.
Il est important de noter que l'énolate portant une charge négative entière est beaucoup plus nucléophile que l'énol.

b. *Halogénation en milieu basique, halogénation des méthylcétones, réaction haloforme*

Bilan : $RCOCH_3 + 3\ X_2 + 4\ NaOH \rightarrow R\text{-}COONa + CHX_3 + 3\ NaX$

Il se forme des sels d'acides carboxyliques et des dérivés haloformes (CHX_3, X = Cl, Br ou I).

Mécanisme (exemple de la bromation) :

– Première étape : formation d'un dérivé trihalogéné. Il y a trois halogénations successives selon le mécanisme de la monohalogénation vue précédemment.

Les halogénations successives sont de plus en plus rapides car la mobilité des protons situés sur le carbone en α du carbonyle est augmentée par les effets inducteurs attracteurs des halogènes.

– Seconde étape : addition de l'anion hydroxyle. L'addition de l'anion hydroxyle entraîne la libération d'un anion tribromométhyle qui se protonne en bromoforme. Cette seconde étape s'explique par les éléments suivants :

• Le carbonyle est particulièrement réactif (carbone du C=O très positif) en raison de l'effet attracteur puissant du groupement trihalométhyle.

• Le clivage de la liaison C-C libère un anion stable, la charge négative étant stabilisée par les effets –I des halogènes.

■ *Les halogénations sont de plus en plus rapides : les halogènes Cl ou Br, et même I, sont uniquement électro-attracteurs par effet – I sur l'énolate (voir l'interprétation de la faiblesse des effets + M des halogènes Cl, Br, I, à la figure 6.16).*

Halogénations successives

Fig. 22.28.
Halogénation en milieu basique : réaction haloforme.

c. *Régiosélectivité des halogénations en fonction des conditions :*

– En milieu acide, l'halogénation a lieu sur le carbone le plus substitué. En effet, l'énol dont la double liaison porte le plus de substituants carbonés sur la double liaison est le plus stable. Ainsi, la butanone conduit à la 3-chlorobutan-2-one.

– En milieu basique, l'halogénation initiale a lieu sur le carbone en α du carbonyle le moins substitué. L'orientation est déterminée par la mobilité du proton arraché lors de la formation de l'énolate. La réaction se poursuit dans le cas de la butanone pour former les produits de la réaction haloforme. Il n'est pas possible de limiter la réaction à une monohalogénation en jouant sur la quantité d'halogène. En effet, comme cela a été

indiqué plus haut, la présence d'halogène augmente la mobilité des protons et donc la vitesse des 2ᵉ et 3ᵉ halogénations.

Fig. 22.29.
Orientation de l'halogénation en fonction des conditions acide ou basique.

4. Aminométhylation selon Mannich

Bilan : introduction d'un groupement aminométhyle à la place d'un hydrogène mobile.
– Première étape : formation de l'énol (mécanisme acido-catalysé).
– Deuxième étape : formation de l'électrophile : cation iminium.
Tout le début du mécanisme, jusqu'à l'étape de déshydratation, a déjà été étudié à propos de l'addition des réactifs aminés sur les carbonylés.
– Troisième étape : condensation du cation iminium avec l'énol :

■ *Les cétones ne sont pas les seuls composés à réagir avec le cation immonium. En effet, la mobilité de l'hydrogène porté par le carbone sp des « acétyléniques vrais » est suffisante pour que cette réaction d'aminométhylation soit possible. On peut également « aminométhyler » les aromatiques les plus réactifs par SE.*

Fig. 22.30.
Mécanisme de la réaction de Mannich.

6. Réactivité des énamines

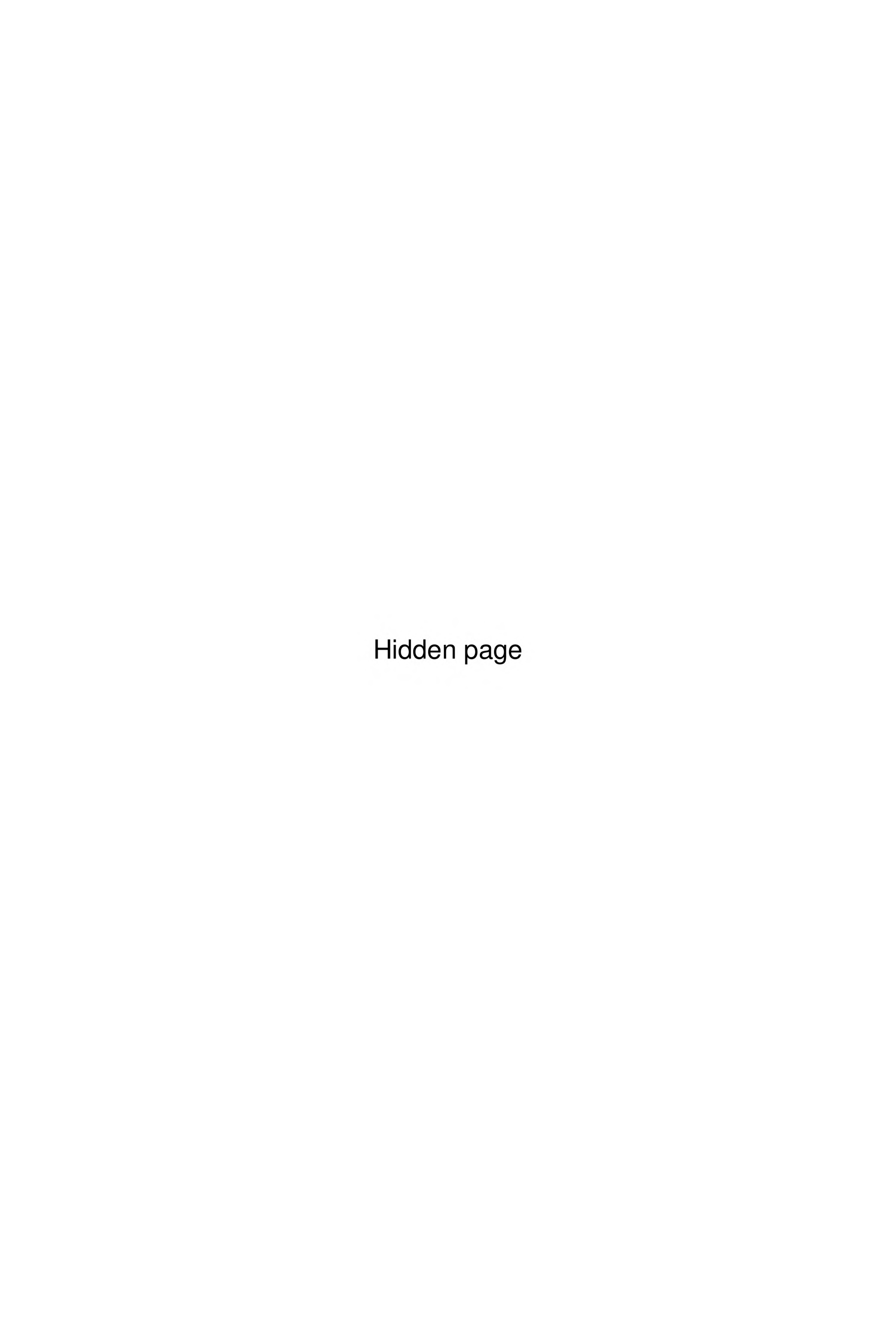
L'alkylation des cétones en α du carbonyle est rarement réalisable. On utilise des procédés indirects comme l'alkylation des β-cétoesters ou des énamines.

Les énamines dont la formation a été envisagée (voir § IV.B.3.b) se comportent comme des nucléophiles et réalisent la substitution nucléophile de dérivés halogénés avec formation de sels d'imminiun intermédiaires facilement hydrolysés par l'eau.

Fig. 22.33. **Alkylation des cétones par l'intermédiaire d'énamines. Une énamine réagit plus facilement qu'un énol en raison de l'effet + M supérieur de l'azote. L'hydrolyse de l'ammonium formé est réalisée en milieu acide dilué.**

POINTS CLÉS

- Le carbonyle des aldéhydes et cétones est d'autant plus réactif que la densité de charge positive sur le carbone du C = O est plus élevée. Il en résulte que les groupements donneurs diminuent la réactivité du carbonyle et que les groupements attracteurs l'augmentent. Ainsi, le trichloroéthanal est particulièrement réactif.
- De très nombreux nucléophiles donnent des réactions d'addition. Les hydrures et les organométalliques sont les plus réactifs.
- Les aldéhydes sont très facilement oxydés en acides carboxyliques.
- L'hydrogène situé sur le carbone en α du groupement carbonyle est mobile. On peut le substituer par des électrophiles aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique. En milieu acide, la réaction met en jeu la formation d'un énol, tandis qu'en milieu basique il se forme un énolate. L'énolate, nettement plus réactif que l'énol, réagit avec une plus grande diversité d'électrophiles.


Hidden page

23

Acides carboxyliques

I. Définition, nomenclature

Le carbone et les deux oxygènes sont hybridés sp². Pour nommer les acides carboxyliques simples, on donne au carbone de la fonction acide l'indice 1.

Fig. 23.1.
Exemple de l'acide 2-(4-chlorophényl)propanoïque.

Certains acides sont nommés par des termes triviaux :
H-COOH : acide formique ; CH_3COOH : acide acétique.

II. Propriétés physiques

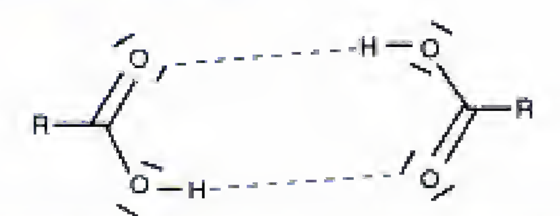


Fig. 23.2.
Liaison H des acides.

Les acides sont fortement associés par liaison hydrogène sous forme de dimères cycliques.
Les premiers termes sont liquides mais ce sont souvent des solides.
Leurs points d'ébullition sont élevés : acide formique E = 100-101 °C ; acide acétique E = 116-118 °C
La fonction acide, groupement polaire, favorise la solubilité dans l'eau ; la présence d'une chaîne carbonée permet une solubilisation dans les solvants organiques. Il en résulte que seuls les acides comportant une

Fig. 23.4.
Formation des sels et acidification du sel.

B. Estérification

Les acides réagissent pour former avec les alcools un ester et de l'eau.
La réaction n'est pas totale : la proportion d'ester dans le mélange à l'équilibre dépend de la nature de l'alcool. À partir d'un alcool primaire, l'ester se forme avec un rendement de 65 % alors qu'il n'est que de 60 % si l'alcool est secondaire et seulement de 5 % à partir des alcools tertiaires.

Fig. 23.5.
Estérification.

Toutes les étapes du mécanisme sont réversibles ; le premier stade est une protonation de l'oxygène du C=O, ce qui favorise l'addition nucléophile de l'oxygène de l'alcool. (L'attaque nucléophile de l'oxygène de l'alcool peut être écrite indifféremment sur l'une ou l'autre de ces deux formes mésomères.) On retrouve ainsi un mécanisme similaire à celui de la formation des acétals à partir des alcools.
Le faible rendement en ester à partir des alcools tertiaires peut s'interpréter par deux éléments :
– les alcools tertiaires sont facilement déshydratés en milieu acide ;
– les alcools tertiaires sont encombrés, ce qui rend difficile l'attaque nucléophile de l'alcool sur l'acide protoné.
En pratique :
– les esters d'alcools tertiaires seront obtenus par d'autres procédés que l'estérification ;
– pour déplacer l'équilibre de l'estérification dans le cas des alcools primaires, on utilise un large excès d'alcool (5 à 10 équivalents) et on ajoute une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré qui apporte des protons pour protoner le C=O, mais qui agit également comme un déshydratant.

$$R-COOH + \underset{\text{excès}}{CH_3OH} \xrightarrow{H_2SO_4} R-COOCH_3$$

Fig. 23.6.

C. Halogénation du carboxyle

L'action des réactifs d'halogénation utilisés dans le cas des alcools conduit aux chlorures d'acides.

$$R^1-C(=O)-O-H + SOCl_2 \longrightarrow R^1-C(=O)-Cl + HCl + SO_2$$

Fig. 23.7.
Halogénation du carboxyle.

D. Déshydratation en anhydrides

Par chauffage, en présence d'un déshydratant, on obtient des anhydrides symétriques.

$$2\ R-C(=O)-O-H \xrightarrow{P_2O_5} R-C(=O)-O-C(=O)-R$$

Fig. 23.8.
Déshydratation en anhydride d'acide.

E. Substitution des hydrogènes en α de la fonction acide

Les réactions mettant en jeu la mobilité des hydrogènes en α du C=O sont moins fréquentes que dans le cas des aldéhydes et des cétones. L'exemple le plus utile est la bromation sur le carbone en α de la fonction acide réalisée par action du brome en présence d'une quantité catalytique de PBr_3.

PBr3
Br2

Fig. 23.9.
Halogénation en α.

F. Décarboxylation

L'élimination par chauffage de CO_2 ne concerne que les acides comportant une liaison multiple sur le carbone en β de la fonction acide (acides β-cétoniques, acides β-éthyléniques...).
Le mécanisme est cyclique concerté. Il se forme l'énol qui est en équilibre avec la forme cétone.

Chauffage

énol

cétone

Fig. 23.10.
Décarboxylation des β-céto-acides.

POINTS CLÉS

- L'acidité des acides carboxyliques résulte de la stabilité de l'anion carboxylate, dans lequel chaque oxygène porte une demi-charge négative.
- Les sels des acides sont solubles dans l'eau, peu solubles dans les solvants organiques.
- Les groupements électro-attracteurs (– I, – M) augmentent l'acidité en stabilisant l'anion carboxylate. Ainsi, l'acide trifluoroacétique est un acide fort. En revanche, les groupements électrodonneurs (+ I, + M) diminuent l'acidité en déstabilisant l'anion carboxylate.
- La réaction d'estérification directe, qui consiste à opposer un acide et un alcool, est réversible. Les esters d'alcools primaires sont formés avec des rendements plus élevés que les esters d'alcools secondaires et, surtout, tertiaires.

Dérivé de la fonction acide

24

I. Définition

R¹ Y O

Fig. 24.1.
Structure générale des dérivés de la fonction acide.

On distingue :
- les chlorures d'acides, Y = Cl,
- les anhydrides, Y = O-CO-R^2,
- les esters Y= O-R^2,
- les amides Y = NR^2R^3.

II. Propriétés physiques

Tous les dérivés de la fonction acide sont solubles dans les solvants organiques, la plupart sont insolubles dans l'eau. Quelques amides comme le DMF, le formamide sont solubles dans l'eau. Le DMF est utilisé comme solvant de réaction. L'acétate d'éthyle est un solvant de réaction et d'extraction.

N,N-diméthylformamide

acétate d'éthyle

Fig. 24.2.
Diméthylformamide (DMF) et acétate d'éthyle.

III. Propriétés chimiques

Ces composés donnent des réactions de substitution nucléophiles du groupe Y.

Fig. 24.3.
Bilan général.

Dans le cas des esters, on réalise également des réactions mettant en jeu la mobilité des hydrogènes en α du C=O.

A. Le mécanisme d'addition-élimination, comparaison des réactivités

Fig. 24.4.
Mécanisme de l'addition élimination.

Comme pour les aldéhydes et cétones, ces dérivés seront d'autant plus réactifs que le carbone du C=O est plus positif.
Il en résulte l'ordre de réactivité :
R-COCl > R- CO-O-COR >> R-CO-OR' > R-CO-N
Interprétation :
– Chlorures d'acide : Effet – I fort, +M faible.
– Anhydride d'acide : Effet – I et – M des C=O.
– Le groupement OR' des esters d'alkyles et l'azote des amides sont mésomères donneurs.
– L'effet +M de l'azote est supérieur à celui de l'oxygène. L'effet – I de l'oxygène est faible l'azote n'exerce pas d'effet – I.

■ On suppose que les esters sont des esters d'alcools primaires. Il existe en effet des « esters activés » de réactivité comparable aux anhydrides et des esters encombrés (tert-butyle) résistants à l'action de nucléophiles.

B. Réactions de substitution nucléophiles

1. Réduction par les hydrures

Traités par l'hydrure d'aluminium lithium, les esters donnent deux alcools. Le mécanisme d'addition-élimination conduit d'abord à un aldéhyde. Celui-ci, plus réactif que l'ester de départ, additionne un autre ion hydrure. Les amides conduisent aux amines.
Rappelons que les chlorures d'acides sont réduits par l'hydrogène en présence de catalyseur désactivé pour former les aldéhydes.

$AlLiH_4$

addition
élimination

H_2O

+ $Al(OH)_3$ + LiOH

1. $AlLiH_4$
2. H_2O

Fig. 24.5.
Réductions.

2. Actions des amines et des alcools

La réaction des chlorures ou des anhydrides d'acides avec les alcools conduit aux esters (estérification indirecte) ; c'est une réaction très utilisée et, notamment, la principale méthode de préparation des esters d'alcools secondaires et parfois tertiaires qui donnent de faibles rendements en esters lors de la condensation directe des alcools avec les acides carboxyliques.

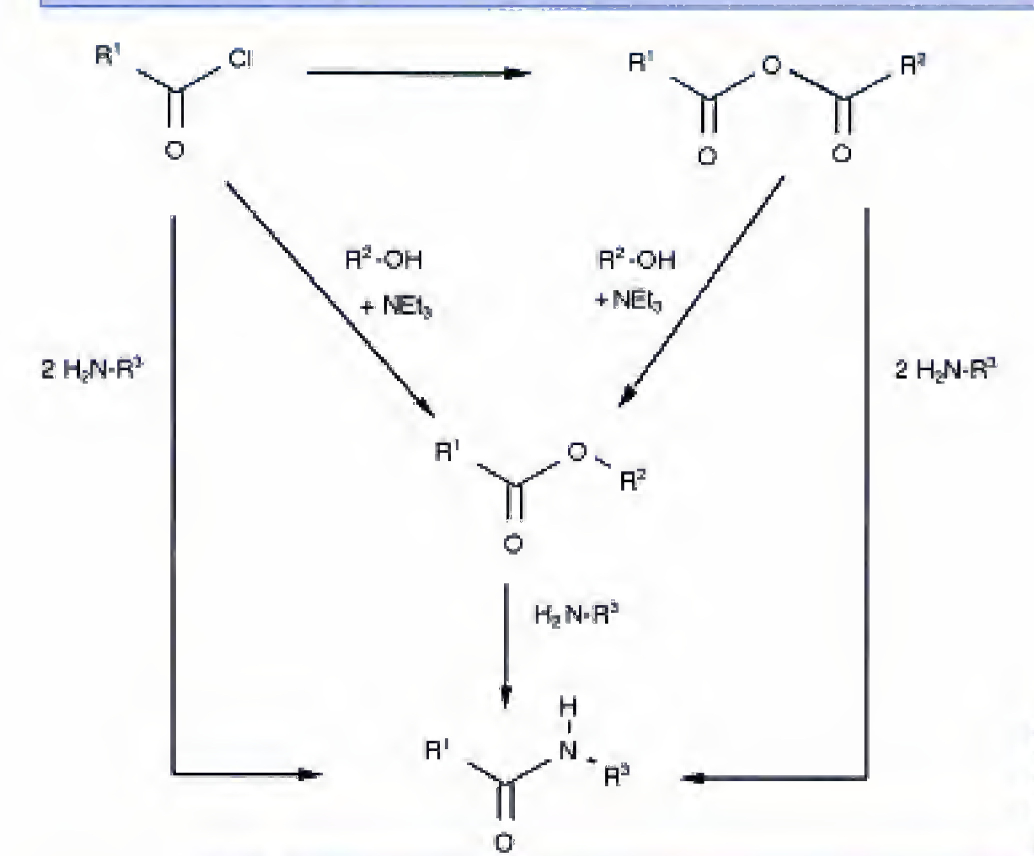


Fig. 24.6.
Réaction des dérivés de la fonction acide avec des nucléophiles oxygénés ou azotés.

La réaction des esters avec l'hydrazine conduit aux hydrazides. On prépare ainsi l'hydrazide isonicotinique qui est utilisé comme antituberculeux. L'ammoniac réagit avec les esters méthyliques et éthyliques. Les amines I et II, moins nucléophiles que l'hydrazine, réagissent rarement avec les esters.

3. Réaction avec les solutions aqueuses basiques

Les chlorures et anhydrides d'acides sont suffisamment réactifs pour réagir directement avec l'eau pour former des acides.
Tous les dérivés de la fonction acide peuvent donner, plus ou moins facilement, des sels d'acides par action de NaOH ou de KOH.
On réalise ainsi la saponification des esters méthyliques ou éthyliques.
Parmi les amides, seul le phtalimide est clivé en milieu nucléophile. Les amides sont habituellement hydrolysés en milieu acide.

Fig. 24.7.
Hydrolyses nucléophiles des chlorures, anhydrides d'acides et des esters.

Le phtalimide est nettement plus sensible aux nucléophiles que les amides ordinaires. Les deux carbonyle du phtalimide sont conjugués et s'activent mutuellement en raison de leur effet attracteur.

Fig. 24.8.
Hydrolyse nucléophile du phtalimide.

C. Hydrolyse acide des amides

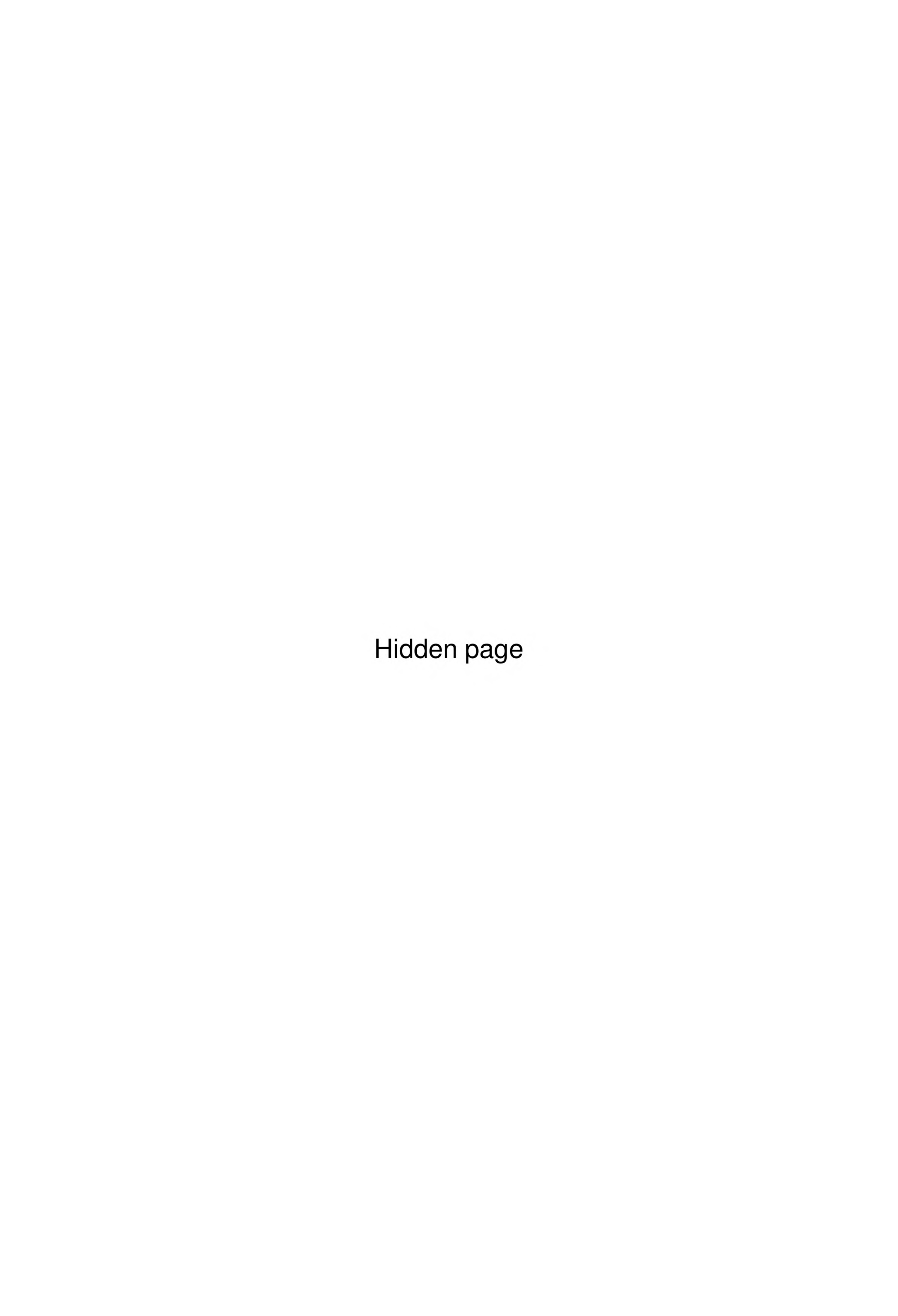
L'atome d'azote des amides n'est ni nucléophile ni basique, en raison de la délocalisation des électrons avec le C=O. L'oxygène est l'atome qui possède la densité électronique la plus élevée. La protonation a donc lieu au niveau de l'oxygène.

Fig. 24.9.
Mécanisme de l'hydrolyse acide.

D. **Diazotation des amides de type R-CO-NH_2**

Dans des conditions très douces ($NaNO_2$ + HCl à 0 °C), il se forme les acides carboxyliques selon un mécanisme comparable à l'action de l'acide nitreux sur les amines primaires.

Fig. 24.10.
Diazolation des amides en acide.


Hidden page

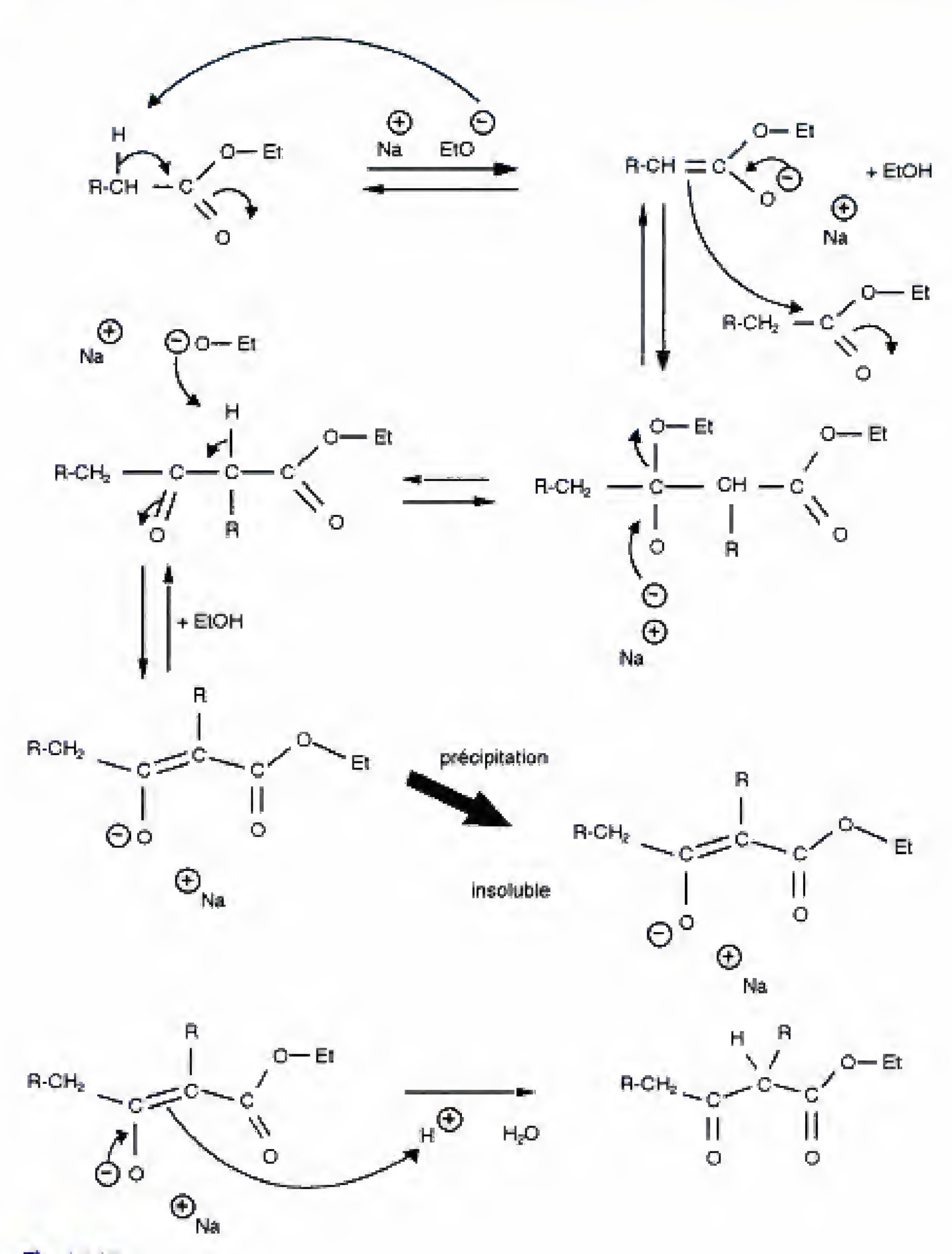


Fig. 24.13.
Mécanisme de la réaction de Claisen.

2. Réaction de Dieckmann

Ce n'est qu'un cas particulier de la réaction précédente : les diesters conduisent à des β-cétoesters cycliques. La réaction est plus facile, elle demande moins d'énergie d'activation car les deux fonctions sont proches.

COOEt COOEt 1) EtO⊖ Na⊕ 2) ⊕H/ H_2O O OEt C O

Fig. 24.14.
Bilan de la réaction de Dieckmann.

> Une réaction intramoléculaire est dans la plupart des cas plus facile que la même réaction réalisée entre deux molécules séparées.

C. Réaction d'addition conjuguée : réaction de Michael

L'addition conjuguée est la conséquence de l'effet mésomère attracteur de groupements fixés sur une insaturation. De nombreuses additions conjugués sont réalisées sur des acrylates.

formule générale des esters de l'acide acrylique

Fig. 24.15.
Définition des acrylates.

D'autres accepteurs de Michael réagissent avec des nucléophiles variés.

A⊖ + Z → A Z

A⊖ = R⊖ carbanions

RO⊖ alcoolates, phénates

H—N amines

—Z = carbonylés, esters ; —C≡N nitrile ; —S(=O)— sulfoxyde ; —S(=O)(=O)— sulfone

Fig. 24.16.
Bilan des principales réactions de Michael.

ENTRAÎNEMENT

1. Paris 5, 1995.

La N-diméthylamine réagit avec l'acrylate d'éthyle pour former le produit **A** (formule brute : $C_7H_{15}O_2N$). A, traité par l'hydrure d'aluminium lithium, donne de l'éthanol et le produit **B** qui est isolé après décomposition prudente par l'eau du milieu réactionnel.

B réagit avec le chlorure de thionyle pour former **C** et des sous-produits gazeux.

C est traité par une solution très diluée d'hydroxyde de sodium en présence d'éther éthylique. On récupère la phase éthérée contenant le produit **D** (formule brute : $C_5H_{12}NCl$) qui est séchée soigneusement. La solution éthérée de **D** est ajoutée à du magnésium : il se forme **E**.

L'addition de dibenzocycloheptanone dans la solution de **E** conduit, après décomposition par l'eau du milieu réactionnel, à **F**.

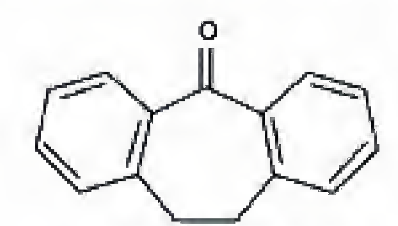
F réagit avec une solution d'acide chlorhydrique pour former **G** (amitriptyline). On précise que **G** est un chlorhydrate d'amine de formule brute : $C_{20}H_{24}NCl$.

On demande :

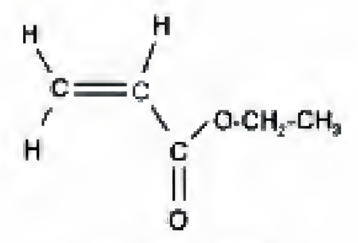
a) Les formules de **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F** et **G**.

b) Les mécanismes de formation : de **A**, de **F** à partir de **E** et de **G**.

c) Expliquez pourquoi le passage de **F** à **G** est particulièrement facile.



dibenzocyloheptanone



acrylate d'éthyle

2. Saints-Pères, 1999.

Le dérivé **C** du bicyclo[2,2,2]octane a été obtenu par la réaction suivante.

a) Donnez le mécanisme de la réaction de synthèse de **A** par cétolisation intramoléculaire (en milieu HO^-) suivie d'une déshydratation à partir de :

b) Le composé **B** peut être obtenu de la manière suivante :

– 1. Estérification par H_3COH du chlorure d'acide CH_3-CH_2COCl.

– 2. Condensation de l'énolate de l'ester obtenu (en milieu H_3CO^-) sur le méthanal suivie d'une hydrolyse.

Proposez un mécanisme pour cette réaction qui, suivie d'une déshydratation, conduit au dérivé **B**.

c) Proposez un mécanisme pour la condensation **A** donne **C** sachant que la première partie est l'addition nucléophile de l'anion formé à partir de **A** sur **B**.

3. Paris 11, 1996.

Le propanamide soumis à l'action de l'hypobromite de sodium conduit à **A** que le benzène sulfochlorure transforme en **B** qui, sous l'action de la soude, conduit à **C**. Par réaction avec de l'iodure d'éthyle, **C** donne **D** dont l'hydrolyse en milieu acide libère **E** et de l'acide benzène sulfonique.

On demande les formules de **A**, **B**, **C** et **D**.

4. Lille 1997.

Qu'obtient-on lors des deux réactions suivantes ?

Le propanoate d'éthyle est chauffé en présence d'éthylate de sodium.

Le propanoate d'éthyle est traité par la soude et un excès d'eau.

5. Lille 1999.

L'anhydride acétique est traité par la butylamine ; le produit obtenu est traité par l'hydrure de lithium aluminium et donne :

A : l'éthylbutylamine **B** : la dibutylamine **C** : l'acétyléthylamine **D** : l'acétylbutylamine **E** : l'hexylamine

6. Paris 5, 2003.

Quels sont les produits formés dans l'enchaînement suivant ?

25

Nitriles

I. Propriétés physiques

Les nitriles sont tous solubles dans les solvants organiques et généralement insolubles dans l'eau. Les termes à petit nombre d'atomes de carbone (partie hydrophobe de la molécule petite) sont solubles dans l'eau. L'acétonitrile, CH_3-CN, est miscible à l'eau. Il est utilisé comme solvant de réactions et de chromatographies.

II. Propriétés chimiques

$$—C\equiv N| \longleftrightarrow —\overset{\oplus}{C}=\overset{\ominus}{\underline{N}}|$$

Fig. 25.1.
Polarisation du groupement nitrile. L'hybridation sp confère à l'azote une électronégativité élevée.

> Le groupement nitrile est polarisé car l'aspect hybride sp est électronégatif. Cette polarisation est à l'origine d'un effet – I et, lorsqu'il est conjugué, d'un effet – M.
> L'azote hybridé sp n'est pas basique : son électronégativité retient le doublet présent dans l'orbitale sp.

A. Additions nucléophiles

1. Hydrure : réductions

Les nitriles sont réduits par l'hydrure d'aluminium lithium en amines primaires.

$$R—C\equiv N| \xrightarrow{AlLiH_4} R—CH_2—N{<}^{H}_{H}$$

Fig. 25.2.
Action de l'hydrure d'aluminium lithium sur les nitriles.

2. Addition de réactifs de Grignard

Les réactifs de Grignard s'additionnent sur les nitriles qui ne possèdent pas d'hydrogène mobile sur le carbone en α du groupement nitrile. La réaction est surtout appliquée aux nitriles aromatiques (*cf.* chap. 14).

B. Hydrolyses

Les nitriles sont hydrolyses en milieu acide. On distingue l'hydrolyse ménagée qui conduit aux amides et l'hydrolyse totale en acides carboxyli-

ques. Comme l'azote n'est pas basique, la protonation s'apparente à une protonation de liaison π d'éthylénique.

Fig. 25.3.
Hydrolyses des nitriles.

L'hydrolyse complète des nitriles passe par l'amide (formé dans l'hydrolyse ménagée). Cet amide intermédiaire est alors hydrolysé en acide et sel d'amine selon un mécanisme qui est décrit dans le schéma 24.8.

C. Mobilité de l'hydrogène placé sur le carbone en α de la triple liaison

L'anion formé par arrachement d'un proton est stabilisé par effet – M du groupement nitrile (pKa = 25). Cette mobilité est mise à profit dans des réactions d'alkylation.

Fig. 25.4.
Alkylation des nitriles.

POINTS CLÉS

- Les nitriles sont hydrolysés en milieu acide.
- L'hydrolyse ménagée fournit des amides. L'hydrolyse totale conduit à un acide et à du chlorure d'ammonium.

B. Équilibre céto-énolique

Le malonate d'éthyle n'est pas énolisé. En revanche, l'acétylacétate d'éthyle est plus énolisé qu'une cétone classique. L'énol de l'acétylacétate d'éthyle est stabilisé par conjugaison et également par liaison hydrogène matérialisée par le trait pointillé.

93 % ⇌ 7 %

Fig. 26.2. Proportion d'énol de l'acétylacétate d'éthyle.

C. Réaction d'alkylation de l'acétylacétate d'éthyle et du malonate d'éthyle

En présence d'éthylate de sodium, il est possible d'alkyler ou de di-alkyler le méthylène présent entre les deux C=O.

1. EtONa 2. R^1–X → + NaX ; 1. EtONa 2. R^2–X → + NaX

1. EtONa 2. R^1–X → + NaX ; 1. EtONa 2. R^2–X → + NaX

Fig. 26.3. Bilan de la mono- et di-alkylation de l'acétylacétate d'éthyle et du malonate d'éthyle.

Le mécanisme comporte deux étapes :
– formation de l'énolate (dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle, c'est le carbonyle cétonique qui est sous forme d'énolate) ;
– réaction de l'énolate avec l'alkylant.

Fig. 26.4.
Mécanisme de l'alkylation.

D. Réactivité des produits d'alkylation : obtention d'acides ou de cétones

L'objectif des synthèses maloniques est de préparer des acides carboxyliques. L'acétylacétate d'éthyle permet d'accéder aux cétones. En effet, l'alkylation directe des monoesters et des cétones est très délicate en raison de réactions secondaires d'aldolisation pour les cétones et de Claisen pour les esters.

Les produits d'alkylation de l'acétylacétate d'éthyle sont saponifiés par NaOH dilué. Dans le cas des produits d'alkylation du malonate d'éthyle, on réalise une mono- ou une di-saponification selon la quantité de base mise en jeu. En effet, la première fonction ester est nettement plus réactive car les deux fonctions esters s'activent mutuellement. Après la mono-saponification, le groupement carboxylate qui porte une charge négative n'est plus attracteur.

Après passage en milieu acide du milieu réactionnel, le chauffage d'acides carboxyliques possédant en β une autre insaturation entraîne une décarboxylation avec formation, d'acide, d'ester ou de cétone selon le mécanisme cyclique concerté de la figure 24.8.

Fig. 26.5.
Saponification des fonctions esters puis décarboxylation par chauffage des acides.

POINTS CLÉS

► Dans le malonate d'éthyle, les hydrogènes situés sur le carbone entre les deux groupements esters sont mobiles (pKa = 13, à comparer à un pKa de 24 pour l'hydrogène en α du C = O de l'acétate d'éthyle).

► La mobilité des hydrogènes les deux groupements ester est mise à profit pour réaliser facilement des mono- ou des di-alkylations.

ENTRAÎNEMENT

1. Lille, 1999.

Le méthylpropanedioate de diéthyle ou méthylmalonate de diéthyle est traité successivement par les réactifs suivants :

1. Éthylate de sodium.
2. Bromure d'hexyle.
3. KOH en solution aqueuse à chaud.
4. Acide sulfurique en solution aqueuse à 180 °C.

Quel est le produit de cette suite de réactions (synthèse malonique) ?

A : acide 2-méthyloctanoïque.
B : 2-méthyloctanoate d'éthyle.
C : dodécane.
D : 2-méthylpropanedioate d'hexyle.
E : hex-1-ène.

Oses

27

Les glucides, ou sucres, sont des polyols carbonylés et leurs produits de condensation. Le terme sucre est lié à la saveur de certains oses comme le saccharose. Les glucides sont classés en deux groupes principaux :

– les *oses*, ou sucres simples, parfois appelés hydrates de carbone en raison de la formule brute $C_n(H_2O)_n$ de certains d'entre eux ;

– les osides, eux-mêmes divisés en deux groupes :

• les *holosides* qui résultent de la condensation d'oses comme le saccharose appelé communément sucre ;

• les *hétérosides* qui résultent de la condensation d'oses avec des éléments non osidiques. Ces éléments non osidiques, nommés aglycone ou génine, sont de structures variées.

Ex. : la digitaline est un hétéroside cardiotonique comportant une génine stéroïdienne.

▪ *Ce caractère organoleptique n'existe que chez quelques oses, mais il peut exister pour des molécules non osidiques comme les édulcorants de synthèse.*

I. Structure des oses

A. Représentation linéaire des oses selon Fischer

Selon la position du groupement carbonyle sur la chaîne carbonée, on distingue les aldoses (le carbonyle est le carbone 1) et les cétoses (le carbonyle est le carbone 2).

Chaque fonction alcool secondaire correspond à un centre chiral. On utilise souvent la représentation de Fischer pour représenter les oses. Les liaisons C-H sont souvent omises, la représentation des groupements OH est suffisante pour indiquer la configuration des carbones asymétriques.

▪ *Certaines fonctions alcools peuvent être absentes, ce sont les désoxy-oses comme le 2-désoxyribose. Des fonctions alcools peuvent être remplacées par des fonctions amines.*

glucose	fructose	mannose	galactose
2R,3S,4R,5R	3S,4R,5R	2S,3S,4R,5R	2R,3S,4S,5R

Fig. 27.1. **Représentation d'oses selon Fischer ; les configurations absolues des centres chiraux sont indiquées sous chaque formule.**

Fig. 27.3.
Formation réversible d'hémiacétal.

2. Structure hétérocyclique des oses

La formation de la *fonction hemiacétal* implique le carbonyle aldéhydique ou cétonique et l'une des fonctions alcool. Il se forme un hétérocycle pentagonal ou hexagonal.
Les formes cycliques pentagonales sont dites furanoses car dérivées du furane. Les formes cycliques hexagonales sont dites pyranose car dérivées du pyrane.
La forme furanose est la forme cyclique habituelle des cétohexoses et des pentoses. La forme pyranose prédomine pour les aldohexoses.

3. Structure hétérocyclique du glucose : glucopyranose

La formation d'une fonction hemiacétal entre le carbone aldéhyde et la fonction alcool secondaire du carbone 5 conduit à la formation de deux diastéréoisomères différents par la configuration du carbone 1. Ce carbone hemiacétalique est généralement appelé *carbone anomérique* et les deux composés différents par la configuration du carbone anomérique sont dits anomères. Les deux anomères glucopyranose sont représentés ci-dessous selon Fischer. L'anomère qui possède un groupement hydroxyle du même côté que l'hydroxyle déterminant la série est appelée α, celui pour lequel l'hydroxyle est du côté opposé est nommé β. Donc, en série D, l'anomère α présente l'OH anomérique à droite de la chaîne carbonée.

> Les anomères sont des diastéréoisomères qui diffèrent par la configuration du carbone hemiacétalique.

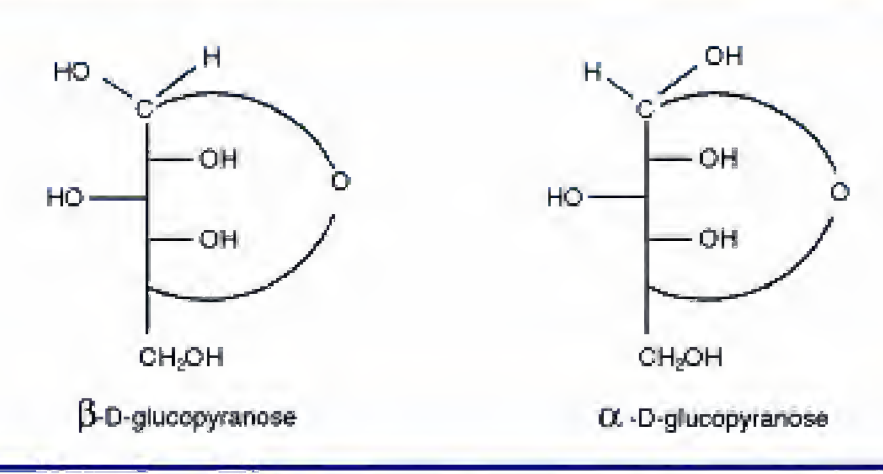


Fig. 27.4.
Représentations des 2 anomères du glucose selon Fischer.

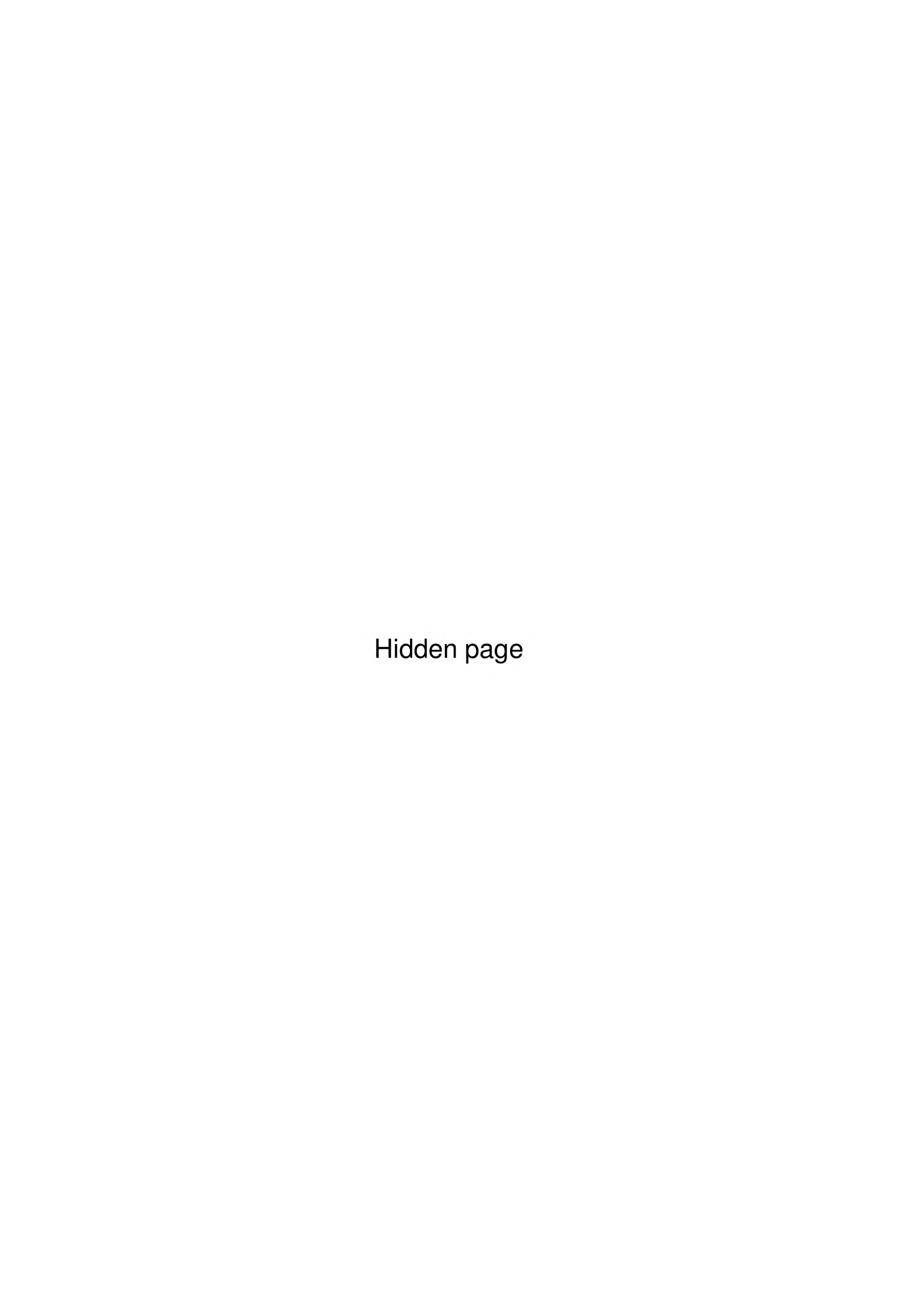
La représentation de la jonction hémiacétal en Fischer n'est pas rigoureuse car la représentation de Fischer est destinée à des structures non cycliques. Il faut donc disposer les substituants sur un cycle hexagonal oxygéné (dérivé du pyrane) et passer de la représentation de Fischer à une représentation faisant apparaître le cycle hexagonal. (Le mode de passage du Fischer à la formule hétérocyclique des deux anomères est donné à titre indicatif; d'autres raisonnements sont possibles.)

Fig. 27.5.
Passage de la représentation linéaire à structure pyranique du glucose.

On considère la signification du Fischer : la liaison C5-C6 est dirigée vers l'arrière du plan, les liaisons horizontales vers l'avant. Par rotation autour de la liaison C4-C5, on place l'ensemble du pont hémiacétal en arrière puis on bascule la molécule d'ose afin que le cycle se trouve dans un plan perpendiculaire au tableau.

4. Conformation des pyranoses

Les cycles saturés ne sont pas plans mais en conformation chaise. Il existe donc deux conformations chaises *a priori* possibles pour chaque anomère du glucose.
Dans le cas de l'anomère β, la chaise représentée à droite comporte tous ses substituants en position équatoriale, alors que la forme chaise de gauche possède tous ses substituants axiaux. La chaise possédant tous ses substituants axiaux serait trop encombrée : elle ne peut exister.
Le cas de l'anomère α est très similaire à celui de l'anomère β. Le glucose est donc un cas simple car une seule conformation chaise existe : la conformation ou tous les substituants sont équatoriaux à l'exclusion de l'hydroxyle du carbone anomérique qui est axial. La différence d'énergie entre les deux chaises inverses est trop considérable pour qu'une inver-


Hidden page

D-glucose ⇄ ène-diol ⇄ D-fructose ⇄ ène-diol ⇄ D-mannose

Fig. 27.14.
Réarrangement des oses en milieu alcalin.

Si la même réaction est effectuée avec chauffage, on observe une réaction complexe mettant en jeu trois molécules de phénylhydrazine.
– La première molécule se condense sur le carbonyle de l'ose donnant la phénylhydrazone.
– La seconde molécule oxyde en cétone la fonction alcool secondaire du carbone 2 des aldoses ou, dans le cas des cétoses, la fonction alcool primaire du carbone 1. La phénylhydrazine est réduite en aniline et ammoniac.
– La troisième molécule de phénylhydrazine se condense avec le carbonyle résultant de l'action oxydatrice de la seconde molécule de phénylhydrazine. Le produit finalement obtenu est une osazone.
Exemple du glucose :

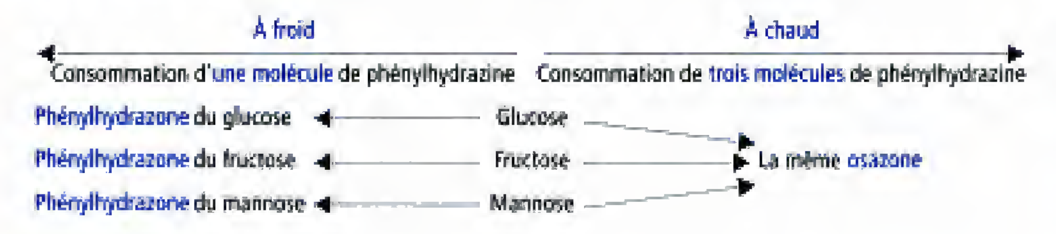
$C_6H_5NHNH_2$ à froid

phénylhydrazone du glucose

osazone du glucose (glucosazone)

Fig. 27.15.
Formation de phenylhydrazone et d'osazone.

On peut résumer les réactions des oses avec la phénylhydrazine par le schéma suivant :



▪ *La réaction s'arrête avec la formation de l'osazone. Il n'y a pas oxydation de l'OH en 3. L'osazone est stabilisée par liaison H intramoléculaire. Tous les oses qui diffèrent uniquement par les carbones 1 et 2 donnent à la même osazone. C'est le cas du glucose, du mannose et du fructose.*

V. Filiation expérimentale des oses

Il s'agit de l'ensemble des méthodes qui permettent de relier les oses entre eux et ainsi de déterminer leur structure.

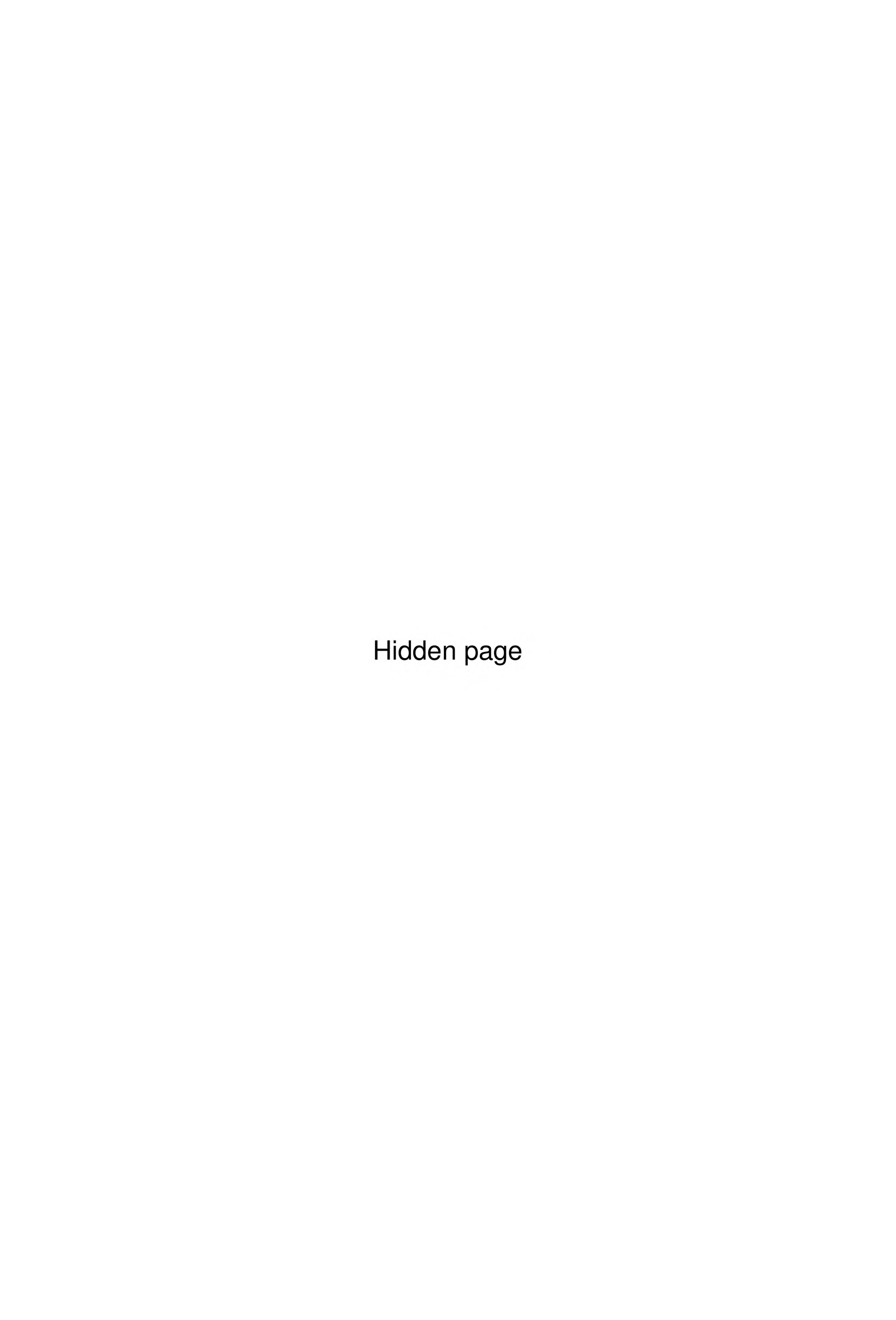
A. Synthèse de Kiliani-Fischer

L'application de la synthèse de Kiliani et Fischer sur un aldose à nC conduit à un mélange de deux aldoses diastéréoisomères à (n+1)C.

Fig. 27.16.
Bilan de la synthèse de Kiliani-Fischer.

Dans la synthèse de Kiliani Fisher, le nouveau carbone 1 est introduit sous forme d'un groupement CN lors de la formation de deux cyanhydrines diastéréoisomères. Le groupement nitrile est ensuite transformé en acide

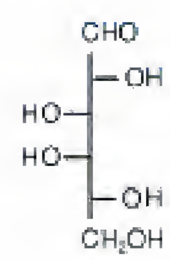
Fig. 27.17.
Enchaînement réactionnel de la synthèse de Kiliani-Fischer.


Hidden page

ENTRAÎNEMENT

1. Bordeaux, 1999.

Le D-galactose est représenté selon Fischer.



a) Quels produits obtiendra-t-on sous l'action de :
– l'acide nitrique,
– l'acide periodique,
– l'hydrogène en présence de catalyseur,
– un excès de phénylhydrazine ?
b) Précisez si certains de ces composés sont méso.
c) Représentez selon Haworth (représentation cyclique plane des 2 anomères) le D-galactopyranose.
d) Selon les conditions, on peut obtenir deux types de cristaux à partir du D-galactopyranose.
Placés dans l'eau, ces deux types de cristaux sont caractérisés par un pouvoir rotatoire spécifique de 150,7° et de 52,8 °.
Après un certain temps, on trouve pour chacune de ces solutions un pouvoir spécifique de 80,2°.
Calculez le pourcentage de chaque type dans la solution ayant un pouvoir rotatoire de 80,2°.

2. Paris 11, 1997.

Un aldohexose **A** conduit par dégradation de Wohl à un pentose **B** dont la réduction fournit un pentol **C** optiquement actif. Par dégradations successives de Wohl, **A** conduit au (2R)-glycéraldéhyde **D**. Sachant que l'oxydation nitrique de **A** donne un diacide **E** inactif sur la lumière polarisée, en déduire les formules de **A**, **B**, **C**, **D** et **E**.

3. Paris 5, 2000 (examen blanc).

Un aldopentose **A**, de série **D**, réagit avec l'acide nitrique pour former le produit **B** qui ne présente pas de pouvoir rotatoire. L'aldopentose **A** par dégradation de Wohl donne **C** qui réagit avec l'acide nitrique pour former **D**. Le produit **D** est de configuration like (lk).
Représentez **A**, **B**, **C**, **D** selon Fisher. Le produit **D** est-il chiral ? Si oui, indiquez sa configuration absolue.

4. Paris 5, 2003.

Représenter le L-glucose selon Fischer.

5. Paris 5, 2004.

Le D-galactose est un aldohexose qui, par oxydation nitrique, conduit à **A** qui ne présente pas de pouvoir rotatoire.
Par dégradation de Wohl, le D-galactose conduit au produit **B**. L'oxydation nitrique de **B** livre **C** qui présente un pouvoir rotatoire non nul. Représenter le D-galactose et les produit **A**, **B**, et **C** selon Fischer.
Représenter l'α-D-galactopyranose.

Nom	abréviations		R
Isoleucine	Ile	I	(3S)–CH(CH_3)–CH_2CH_3
Tryptophane	Trp	W	CH_2 N H
Proline	Pro	P	OH C O N H
Tyrosine	Tyr	Y	CH_2 — OH

Les amino-acides essentiels pour une espèce animale donnée doivent être apportés par l'alimentation. Dans le tableau précédent, les amino-acides essentiels pour l'homme sont soulignés.

II. Chiralité des amino-acides

Tous les α-amino-acides naturels, à l'exception de la glycine, possèdent au moins un carbone asymétrique

A. Série

Dans les peptides et dans les protéines, on ne rencontre que des amino-acides de la **série L**. La série des amino-acides est définie de manière similaire à celle des oses.

Fig. 28.2.
Série des amino-acides.

Les amino-acides de la série L présentent, lorsqu'ils sont représentés selon Fischer, la fonction amine à gauche de la chaîne carbonée. Les amino-acides de la série L sont les seuls présents dans les peptides des organismes supérieurs.

▪ La D-sérine est un amino-acide présent en faible quantité dans le cerveau des mammifères. Son rôle physiologique est encore incomplètement élucidé.

B. Configuration absolue

Tous les amino-acides de série L sont de configuration absolue 2S, à l'exclusion de la cystéine de série L qui est de configuration 2R. En effet, l'ordre de priorité des substituants est le suivant : $H_2N > CH_2SH > COOH > H$ (car S > O).

▪ Rappel : il n'y a pas de relation entre le signe du pouvoir rotatoire et la configuration absolue. Ainsi, à titre d'exem-ple : L-alanine : $[\alpha]_D = +1,6°$; L-leucine $[\alpha]_D = -14,4°$; L-cystéine $[\alpha]_D = -20°$.

> Lorsque l'on parle d'un amino-acide sans précision concernant sa série, il s'agit de l'énantiomère de série L. La série des énantiomères de série D doit être précisée. Les racémiques sont désignés par (DL), (RS) ou (±).

C. Réaction de la fonction acide : estérification

Les esters d'amino-acides sont préparés par réaction avec un alcool saturé en acide chlorhydrique gazeux ou en présence d'un excès d'acide paratoluène sulfonique (PTSA). Dans les deux cas, on isole l'ester sous forme de sels.

PTSA

excès

Fig. 28.7.
Estérification par l'alcool benzylique conduisant au paratoluènesulfonate de l'amino-ester.

Le mécanisme est le mécanisme général vu au chapitre des acides, figure 23.5.

D. Réactions des deux fonctions : formation de complexes-sels

Les amino-acides réagissent avec certains métaux de transition comme le cuivre pour former des complexes-sels colorés dans lequel le métal est chélaté. La fonction acide salifie le cation métallique et la fonction amine donne son doublet d'électron à une orbitale vide du cuivre, Cu étant bivalent (ion cuivrique).

$Cu(OAc)_2$

Fig. 28.8.
Formation de complexes-sels.

La formation des complexes-sels avec le cuivre est très utilisée. Elle permet de bloquer transitoirement la fonction acide et α-aminé. On peut ainsi faire réagir une fonction placée dans la chaîne latérale (application à l'estérification sélective des acides aspartique et glutamique).

$Cu(OAc)_2$ — 2 NEt_3 — 2 $C_6H_5CH_2Br$

- - - - - complexation

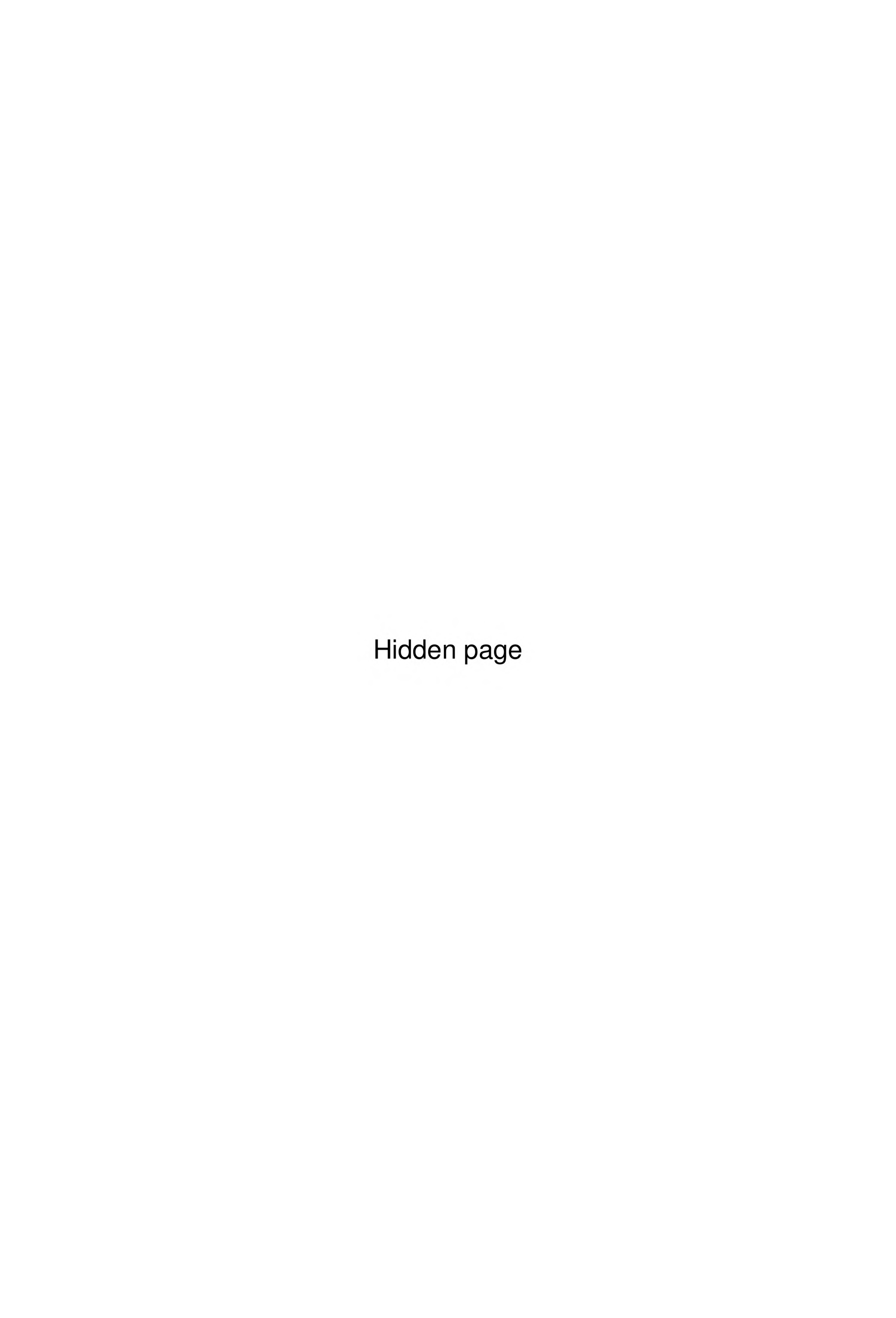
EDTA

Fig. 28.9.
Estérification sélective de la fonction acide de la chaine latérale de l'acide glutamique.

L'acide éthylènediamine tétracétique sous forme de sel de sodium est utilisé pour décomposer le complexe amino-acide-ions cuivrique.

E. Réaction avec la ninhydrine

Deux molécules de ninhydrine réagissent avec une molécule d'amino-acide ou un ester pour former un produit coloré en violet qui ne conserve de l'aminoacide de départ que l'atome d'azote. Cette réaction est très utilisée pour révéler les amino-acides après des chromatographies. Tous les amino-acides conduisant au même produit, la réaction avec la ninhydrine ne permet pas de différencier les amino-acides. Le coefficient d'extinction moléculaire du produit de condensation étant particulièrement élevé (grand domaine de délocalisation des électrons) on peut mettre en évidence de faibles quantités d'amino-acides et les doser.


Hidden page

POINTS CLÉS

- La série des amino-acides est déterminée sur la projection de Fischer par la position de la fonction amine.
- L'amino-acide est de série L lorsque le groupement NH_2 est à gauche de la chaîne carbonée.
- Les amino-acides naturels sont de série L.

29 Peptides

I. **Définition**
II. **Groupement fonctionnel**
III. **Synthèse peptidique**

I. Définition

Les peptides résultent de la condensation d'amino-acides liés entre eux par des fonctions amides CO-NH que l'on nomme *liaison peptidique*.
Les peptides sont souvent nommés par l'abrégé de chacun des amino-acides.

Fig. 29.1.
Exemple de nomenclature d'un tripeptide (3 amino-acides) : ala-leu-ser ou alanylleucylsérine.

L'amino-acide dont le groupement acide carboxylique (amino-acide C-terminal) est libre sera toujours placé à droite et l'amino-acide dont la fonction amine est libre (amino-acide N-terminal) sera placé à gauche.

II. Groupement fonctionnel

La liaison comprise entre le carbone du CO et l'azote du NH présente une barrière de rotation relativement élevée. Dans sa conformation de plus basse énergie, la fonction amide est plane (système conjugué).
Cette conformation principale est dite s-*trans* car les deux carbones α de chaque amino-acide sont de part et d'autre de la liaison comprise entre le carbone du CO et l'azote du NH.

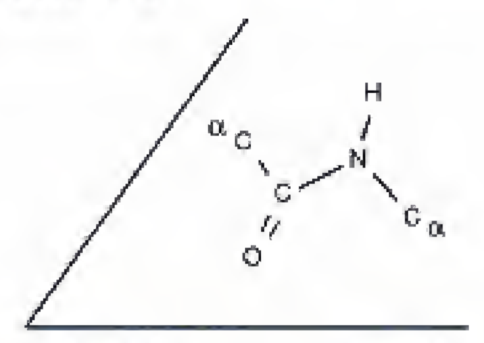


Fig. 29.2.
Conformation la plus fréquente des liaisons peptidiques.

III. Synthèse peptidique

Dans le cas le plus simple de la synthèse d'un dipeptide, on peut distinguer trois étapes :
– *Protection* des fonctions acides ou amines qui ne doivent pas être impliquées dans la formation de la liaison peptidique.
– *Activation* de la fonction acide qui doit intervenir dans la formation de la liaison peptidique.
– *Déprotection*.
Les principaux groupements protecteurs seront d'abord étudiés. Ils doivent posséder les trois caractéristiques suivantes :
– ils doivent êtres facilement formés ;
– ils doivent être stables dans les conditions de formation de la liaison peptidique ;
– ils doivent être éliminés dans des conditions douces sans que les conditions de déprotection détruisent la liaison peptidique.

A. Groupements protecteurs de la fonction amine : protection sous forme d'amides

1. Groupement benzyloxycarbonyle (généralement appelé Z)

– Formation : par action du chlorure d'acide sur l'amino-acide (*cf.* fig. 28.6).
– Déprotection : hydrogénolyse par action de H_2 en présence de Pd comme catalyseur.

$$C_6H_5CH_2-O-C(=O)-NH-R \xrightarrow[Pd/C]{H_2} RNH_2 + O=C=O + C_6H_5CH_3$$

Fig. 29.3.
Élimination par hydrogénation du groupement benzyloxycarbonyle

2. Terbutyloxycarbonyle (BOC)

– Formation : par action de l'anhydride sur l'amino-acide. Le mécanisme est une addition-élimination.

$$(H_3C)_3C-O-C(=O)-O-C(=O)-O-C(CH_3)_3 + H_2N-CH(R)-COOH \xrightarrow{NaOH} (H_3C)_3C-O-C(=O)-NH-CH(R)-COO^{\ominus}\ Na^{\oplus}$$

Fig. 29.4.
Introduction du groupement *tert*-butyloxycarbonyle.

– Déprotection : le groupement BOC est éliminé en milieu acide. Les conditions opératoires les plus classiques consistent à faire agir de l'acide trifluoroacétique (TFA) à 0 °C. Le mécanisme du clivage (analogue au clivage des éthers ou des esters de *tert*-butyle) implique dans un premier temps la protonation de l'oxygène lié au groupement *tert*-butyle ; puis il y a libération du carbocation *tert*-butyle.

Fig. 29.5.
Élimination du groupement *tert*-butyloxycarbonyle.

3. Fluorénylméthyloxycarbonyle (FMOC)

On isole le peptide sous forme de trifluoroacétate.

Le FMOC est le groupement protecteur utilisé pour la synthèse en phase solide de peptides. Il est introduit par acylation de la fonction amine par le chlorure d'acide : chlorure de fluorénylméthyloxycarbonyle. Le mécanisme est une addition-élimination.

Fig. 29.6.
Introduction du FMOC.

– *Déprotection*. C'est l'intérêt majeur de ce groupement. En effet, les esters benzyliques sont clivés dans les conditions douces de l'hydrogénolyse.
Les conditions sont analogues à celles utilisées pour cliver le groupement Z.

R–C(=O)–O–CH2–Ph —(H_2, Pd/C)→ R–C(=O)–O–H + Ph–CH3

Fig. 29.8.
Clivage des esters benzyliques.

3. Protection sous forme d'ester tert-butylique

La mode de formation et de clivage a été envisagée au niveau des dérivés de la fonction acide (voir fig. 24.9 et 24.10) .

C. Formation de la liaison peptidique

Les acides sont transformés en dérivés de la fonction acide et réagissent avec la fonction amine selon un mécanisme d'addition élimination.

1. Anhydrides mixtes

a. *Formation*

Les anhydrides mixtes sont formés par réaction d'un sel d'un amino-acide protégé au niveau de la fonction amine avec un chlorure d'acide qui est généralement le chloroformiate d'éthyle. L'anion carboxylate déplace l'halogène par le mécanisme classique d'addition-élimination.

▪ *Le plus souvent, on utilise le chloroformiate d'isobutyle à la place du chloroformiate d'éthyle. Le groupement isobutyle est plus encombrant et favorise la sélectivité.*

R¹–C(=O)–O–H —(NEt_3)→ R¹–C(=O)–O⊖ ⊕$HNEt_3$ —(Cl–C(=O)–O–Et ; addition élimination)→ R¹–C(=O)–O–C(=O)–O–Et

Fig. 29.9.
Formation des anhydrides mixtes.

b. *Condensation*

Il s'agit à nouveau du mécanisme de l'action des nucléophiles sur des dérivés de la fonction acide.
Le nucléophile NH_2 est *a priori* susceptible de s'additionner sur deux carbonyles qui, en raison de leur effet attracteur, s'activent mutuellement.
Le NH_2 réagit seulement sur le carbonyle le plus réactif, c'est-à-dire celui dont le carbone est le plus positif. Le groupement carbonyle compris entre deux oxygènes (2 effets + M) est moins réactif que le C=O lié à un seul O.

Fig. 29.11.
Formation et réaction des O-acylurées.

■ *Notez la ressemblance entre la O-acylurée et l'anhydride mixte.*

D. Exemple de synthèse peptidique : préparation du dipeptide alagly

L'alanine et la glycine sont convenablement protégés au niveau des fonctions qui ne doivent entrer dans la constitution de la liaison peptidique. La Z-alanine est opposée à du DCC et du HOBt. Enfin, le dipeptide est déprotégé par hydrogénation.

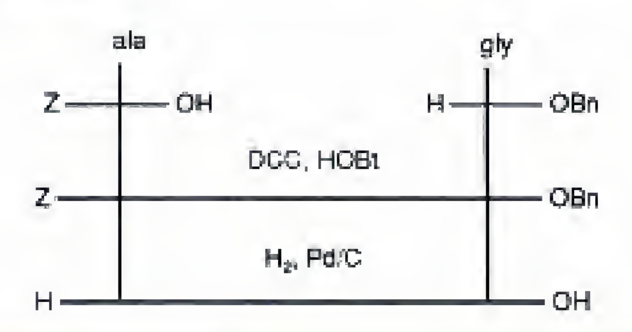


Fig. 29.13.
Diagramme représentant la synthèse du dipeptide alagly (Bn = benzyle).

On utilise généralement l'ester benzylique comme protection de l'acide et le BOC comme groupement protecteur de la fonction amine.

E. Synthèse en phase solide

1. Principe

Les procédés vus précédemment constituent la synthèse en phase liquide. La synthèse en phase solide découverte par Merrifield consiste à fixer l'amino-acide C-terminal sur un support solide qui est une résine insoluble dans le milieu. À partir de ce premier élément, le peptide est allongé amino-acide par amino-acide. À la fin de la synthèse, la liaison entre le peptide et la résine insoluble est clivée.

▪ *Le mode de Merrifield est à l'origine de nombreuses applications : synthèse des oligonucléotides, chimie combinatoire, etc.*

2. Le polymère et la fixation de l'amino-acide C-terminal sur le support

Le polymère est formé par polymérisation d'un dérivé du bromométhylstyrène ; puis l'amino-acide C-terminal, sous forme de sel de la fonction

Fig. 29.14.
SN de l'halogène par l'anion carboxylate puis élimination du groupement protecteur de la fonction amine.

acide, réagit avec le polymère par substitution de l'halogène, très réactif, du groupement CH_2 (réaction de type SN_2). Le FMOC est ensuite éliminé.

3. Allongement de la chaîne

Le FMOC est clivé puis le deuxième amino-acide, protégé à l'azote par un FMOC, est couplé au premier en utilisant le DCC + HOBt comme réactif d'activation. Après déprotection, la fonction amine est couplée avec un autre amino-acide.

introduction par acylation du deuxième aminoacide

DCC + HOBt

déprotection de la fonction amine

pipéridine

série de cycle acylation déprotection

1. déprotection de la fonction amine
2. clivage du peptide-support

1. pipéridine
2. TFA

Fig. 29.15.
Allongement de la chaîne par une série de cycles de déprotection + acylation.

4. Séparation du peptide du polymère

Cette dernière opération est réalisée par action de l'acide trifluoroacétique, la présence du groupement à effet +M stabilise le carbocation benzylique et permet ainsi le clivage de l'ester dans des conditions douces.
Ce procédé est surtout intéressant pour la préparation de peptides comportant un grand nombre d'aminoacides. En effet, le greffage sur le polymère insoluble simplifie la réalisation pratique de chaque opération, les purifications sont effectuées par lavage du polymère. Cette simplicité a permis l'automatisation de la synthèse peptidique.

POINTS CLÉS

- Les peptides sont écrits avec l'amino-acide terminal, encore dénommé C-terminal, à droite et l'amino-acide N-terminal à gauche.
- La synthèse des peptides met en jeu des groupements protecteurs qui doivent être faciles à introduire, stables dans les conditions de formation de la liaison peptidique et, surtout, faciles à éliminer sans entrainer de réactions secondaires.

ENTRAÎNEMENT

Paris 5, 1999.

Les questions 1 et 2 peuvent être traitées de manière indépendante. La question 3 met en jeu les produits préparés en 1 et en 2.

1. La BOC-alanine réagit avec l'hydroxybenzotriazole en présence de dicyclohexylcarbodiimide pour former un intermédiaire et de la dicyclohexylurée. Cet intermédiaire opposé au prolinate de benzyle (ester benzylique de la proline) conduit à **A**.

Le produit **A** réagit avec l'acide chlorhydrique pour donner **B** et on observe un dégagement gazeux.

2. D'autre part, le 2-bromo-1-phényléthane est traité par du magnésium dans l'éther anhydre. Le produit formé n'est pas isolé et réagit avec le glyoxylate d'éthyle pour former (après traitement par l'eau du milieu réactionnel) un racémique : **C** de configuration R + C' de configuration S. Le racémique **C + C'** est oxydé par l'anhydride chromique, en un seul produit : **D**.

3. Le produit **B** est condensé avec D. Comme B est un sel et que la condensation **B + D** doit se faire en milieu légèrement acide, on neutralise partiellement le mélange **B + D**. Il se forme un mélange de 2 stéréoisomères **E + F : E** est de stéréochimie E et **F** est de stéréochimie Z (**E** et **F** possèdent également 2 centres chiraux).

Lorsque **E** ou **F** est traité par l'hydrogène en présence de catalyseur on obtient un mélange de 2 stéréoisomères **G** et **H**. On observe la consommation de 2 équivalents d'H_2, (le mélange **G + H** ne donne pas lieu à l'isomérie géométrique). Les composés **G** et **H** présentent 3 centres chiraux. Tous les centres chiraux de **G** sont de même configuration absolue. **G** est utilisé en thérapeutique sous le nom d'enalapril (inhibiteur de l'ACE).

Donnez les formules des produits **A** à **H**.

Représentez **C** et **C'** selon Fischer.

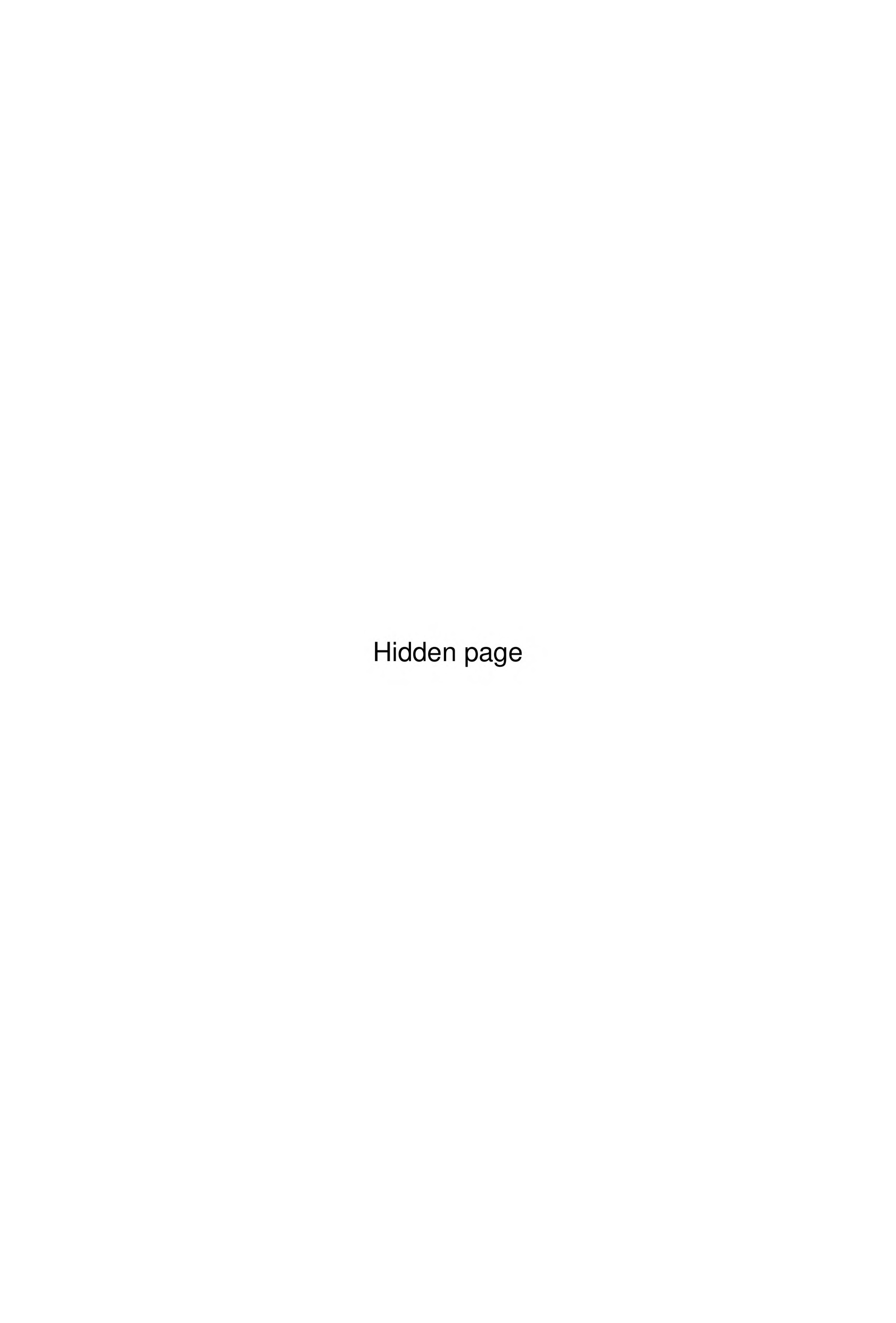
Représentez **G** et **H** en différenciation de liaison afin de faire apparaître la stéréochimie des centres chiraux. Indiquez sur la formule pour chaque centre chiral de **G** et **H** la configuration absolue.

Quelle relation d'isomérie existe entre **G** et **H** ?

O
O
N
H
CH2
O
O
C
C
H
O

prolinate de benzyle

glyoxylate d'éthyle


Hidden page

Réactivité des molécules aromatiques

30

Les termes ortho, méta et para sont fréquemment utilisés, pour indiquer la position relative de deux substituants.

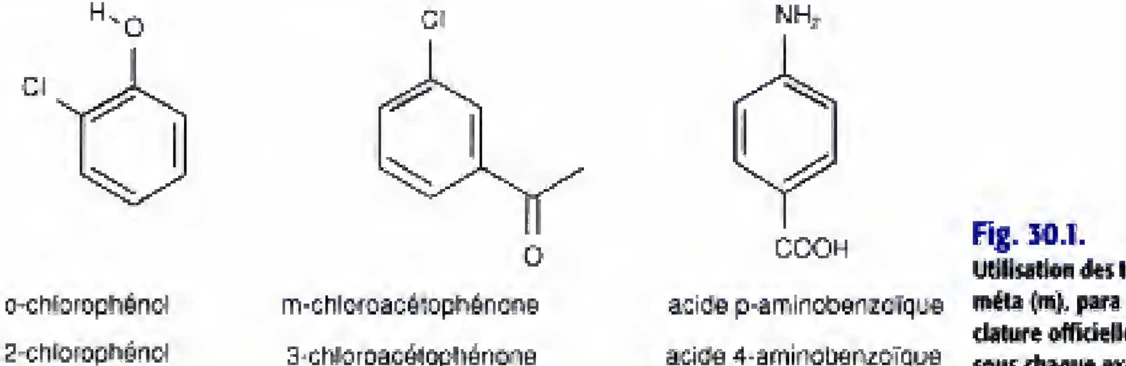


Fig. 30.1. Utilisation des termes ortho (o), méta (m), para (p). La nomenclature officielle est indiquée sous chaque exemple.

I. Réactions de substitution électrophile aromatique SE_A du benzène

À la différence des éthyléniques, les molécules aromatiques ne donnent généralement pas d'addition lorsqu'ils sont opposés à des électrophiles (E^+). En effet, la perte de l'aromaticité est très défavorable d'un point de vue énergétique.

B. Substitutions électrophiles du benzène

Les principales réactions de formation des particules E^+ sont présentées.

NO_2
nitration
HNO_3
(+ H_2SO_4)
X
+ HX
X_2
$AlCl_3$
halogénation
SO_3H
H_2SO_4
sulfonation
R-X
$AlCl_3$
$AlCl_3$
R-CO-X
O
R
R
+ HX
+ HX
alkylation de Friedel et Craft
acylation de Friedel et Craft

Fig. 30.4.
Bilan des principales réactions de substitution aromatique.

Toutes ces synthèses impliquent dans une première étape la formation de la particule électrophile E^+.
Le chlorure d'aluminium, utilisé comme catalyseur lors des réactions de Friedel et Craft, est un acide de Lewis qui accepte un doublet d'électron dans son orbitale vide de basse énergie. Il se dégage un hydracide. Lors des acylations selon Friedel et Craft, on utilise au moins un équivalent de catalyseur car le groupement acyle de la cétone formée se comporte, avec l'acide de Lewis, comme une base en formant un sel que l'on décompose en fin de réaction.

sulfonation

nitration

alkylation

acylation

halogénation

Fig. 30.5.
Formations de particules électrophiles E^+ dans la SE_A.

$$XAlCl_3^{\ominus} + H^{\oplus} \longrightarrow HX + AlCl_3$$

Fig. 30.6.
Réaction de l'arylcétone avec l'acide de Lewis et décomposition du sel d'aluminium intermédiaire.

Les carbocations, intermédiaires des alkylations selon Friedel et Craft, se transposent avec formation du carbocation le plus stable.

Fig. 30.7. Obtention de l'isopropylbenzène lors de l'alkylation du benzène par le bromure de propyle.

II. Réaction de polysubstitution aromatique, règles de Holleman

D'une manière générale, la position d'un substituant lors d'une SE sur un aromatique déjà substitué est déterminée par la nature du substituant déjà présent sur le noyau aromatique.

A. Règles d'Holleman

Les substituants sont classés en trois groupes selon deux critères :
– La vitesse de la réaction comparée à celle du benzène.
– L'orientation de la réaction.

1. Substitutants ortho- et paradirecteurs avec activation

Ces substituants exercent des effets +I ou +M.

Effets + M : Ce sont les aromatiques les plus activés. Certaines SE impossibles avec le benzène peuvent êtres réalisées sur ces molécules.

Par ordre de vitesse décroissante :
– NHCOR, NR_2 (on utilise surtout les amides comme l'acétamide qui peut être ensuite éliminé),
– OR, OH, OCOR,
– hétérocycles pentagonaux aromatiques,
– R (groupements alkyles) : effets + I.

2. Substituants ortho- et paradirecteurs avec désactivation

Ces substituants exercent des effets – I et +M.
Halogènes : F, Cl, Br.

3. Substituants métadirecteurs avec désactivation

Ces substituants exercent des effets – I et – M : CN, COR, COOR, NO_2, pyridine.

Lorsque deux substituants sont déjà présents et qu'ils orientent dans des positions différentes, la particule électrophile se fixe sur la position qui correspond à l'orientation du plus activant. Les substituants ortho- et paradirecteurs donnent le plus souvent environ 90 % d'isomère para en raison de l'encombrement stérique en ortho et, surtout, à cause de la plus grande stabilité du complexe σ où l'électrophile est fixe en para.

cation diazonium qui est un électrophile peu réactif incapable de réagir avec le benzène. Le composé formé est nommé azoïque.

Fig. 30.11.
SE particulière des amines aromatiques : réaction de diazocopulation.

IV. Réactivité des phénols

A. Alkylation de l'oxygène

Le proton porté par l'oxygène est plus mobile que celui des alcools en raison de la délocalisation de l'anion phénate. La présence de groupements attracteurs augmente l'acidité.

pKa = 10	pKa = 4	pKa = 10,3
phénol	acide picrique	2-méthylphénol

Fig. 30.12.
Influence des substituants sur l'acidité des phénols.

L'alkylation des phénols est réalisée par substitution nucléophile de dérivés halogénés.

Fig. 30.13.
Formation d'éthers oxydes aromatiques.

B. Acylation de l'oxygène et transposition des esters en présence de chlorure d'aluminium

Le chauffage des esters de phénols en présence de chlorure d'aluminium entraîne la transposition du groupement acyle.

Fig. 30.14.
Formation de 4-hydroxycétones par chauffage en présence de chlorure d'aluminium (transposition de Fries).

C. Substitutions électrophiles particulières des phénols

Le groupement OH et les O-alkyles des éthers oxydes exercent un effet +M puissant qui rend possible des SE_A avec des électrophiles peu réactifs.

1. Réaction avec les diazoïques

Les phénols réagissent comme les amines tertiaires avec le cation diazonium.

Fig. 30.15.
Formation d'azoïque par réaction avec les sels de diazoniums.

2. Réaction de Reimer et Tiemann

En milieu basique la position ortho est la plus réactive. L'anion phénate réagit avec un carbène formé par déshydrohalogénation. Le carbène est un intermédiaire de réaction neutre car il possède à la fois une orbitale vide et deux électrons appariés dans une seconde orbitale. Il se comporte comme un électrophile (case vide).

Fig. 30.16.
Obtention de 2-hydroxybenzaldéhyde.

3. Réaction de Kolbe-Schmidt

La carbonatation des phénates conduit au salicylate de sodium qui donne, par acidification, l'acide salicylique intermédiaire dans la synthèse de l'aspirine.

Fig. 30.17.
Obtention de salicylate de sodium par la réaction du phénate de sodium avec le dioxyde de carbone.

V. Substitution nucléophile des halogénures aromatiques

On distingue deux réactions. Le premier mécanisme connait de très nombreuses applications en chimie du médicament.

B. Élimination addition : le mécanisme benzyne

Cette réaction implique la formation d'un intermédiaire benzyne qui comporte une triple liaison. Ainsi le chlorobenzène conduit à l'aniline par action de l'amidure de sodium. La position de fixation du NH_2 peut être différente de la position du groupement remplacé.

■ *Cette réaction a peu d'intérêt pratique ; ainsi l'aniline est produite par nitration du benzène suivie de la réduction du nitrobenzène possible par de très nombreux réducteurs.*

Fig. 30.20.
Mécanisme benzyne.

Le benzine ne peut pas comporter une vraie triple liaison car l'hybridation sp impliquerait qu'une partie de la molécule soit linéaire.
En fait, dans le benzine, les carbones sont hybridés sp². La triple liaison résulte d'un recouvrement très partiel entre les deux grands lobes d'orbitales hybrides sp².

Fig. 30.21.
Structure du benzine vue de dessus montrant le faible recouvrement entre les 2 grands lobes des 2 orbitales sp² (dont les axes sont coplanaires des atomes).

C. Substitution nucléophile du groupement diazonium

Le groupement diazonium est substitué par des nucléophiles avec dégagement d'azote. Le mécanisme peut impliquer un carbocation aromatique. On utilise parfois des sels cuivreux (réaction de Sandmeyer) ou du cuivre (Gatterman).
Dans la première étape du mécanisme de la réaction de Sandmeyer (fig. 30.23), l'ion cuivreux donne un électron au cation diazonium et le radical intermédiaire perd une molécule d'azote pour former un radical phényle. L'ion cuivrique récupère un électron pour former le carbocation phényle, très instable, qui réagit avec l'anion X^-.

Fig. 30.22.
Remplacement du groupe diazonium par des nucléophiles.

Le mécanisme de la réaction de Gatterman est comparable ; le cation cuivreux est remplacé par du cuivre métallique.

VI. Colorants (voir chapitre 7, § IV.C.3)

A. Colorants azoïques

La plupart des colorants sont des molécules aromatiques. Ainsi les azoïques sont souvent colorés.

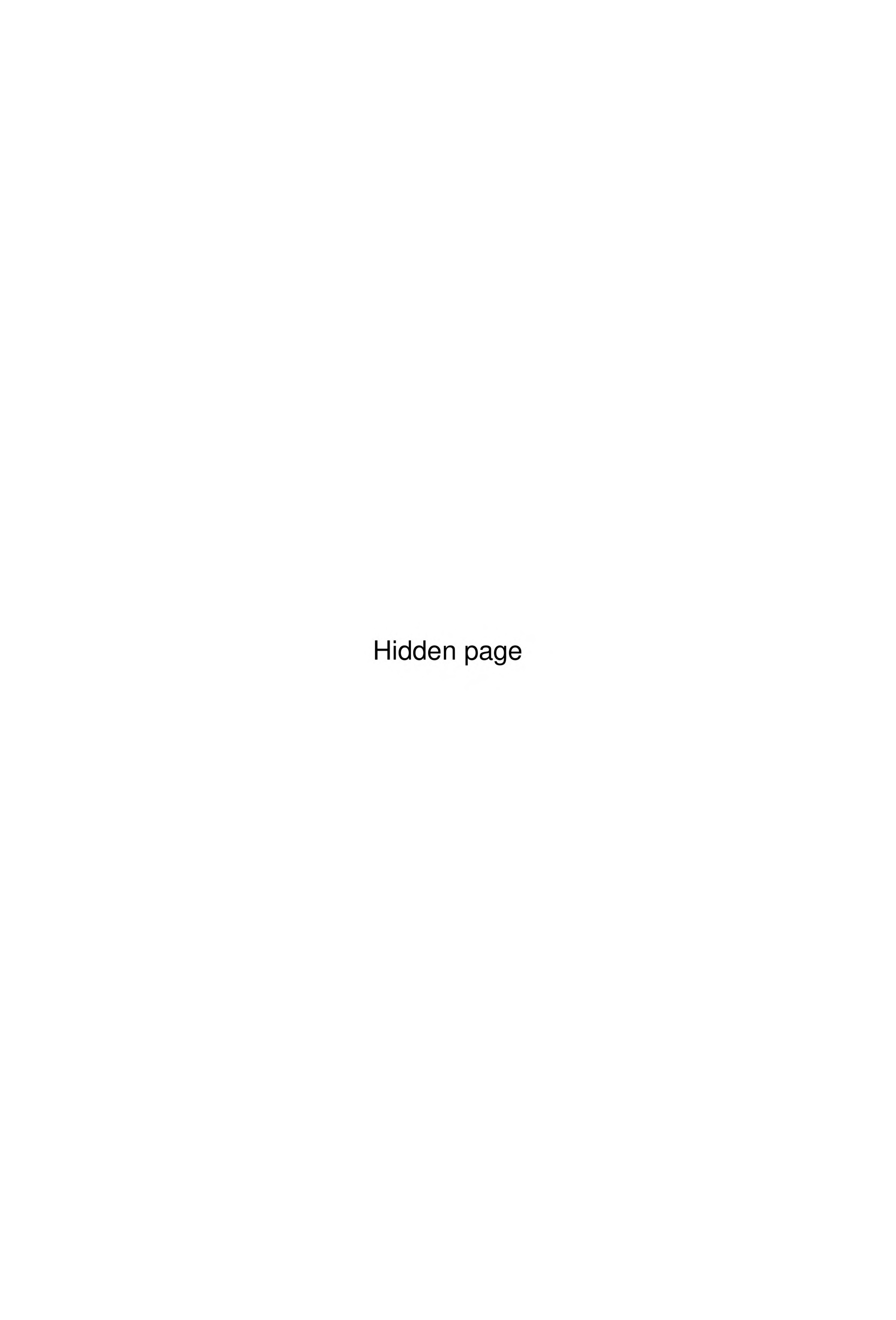
Fig. 30.24.
Le rouge Congo est un double azoïque symétrique.

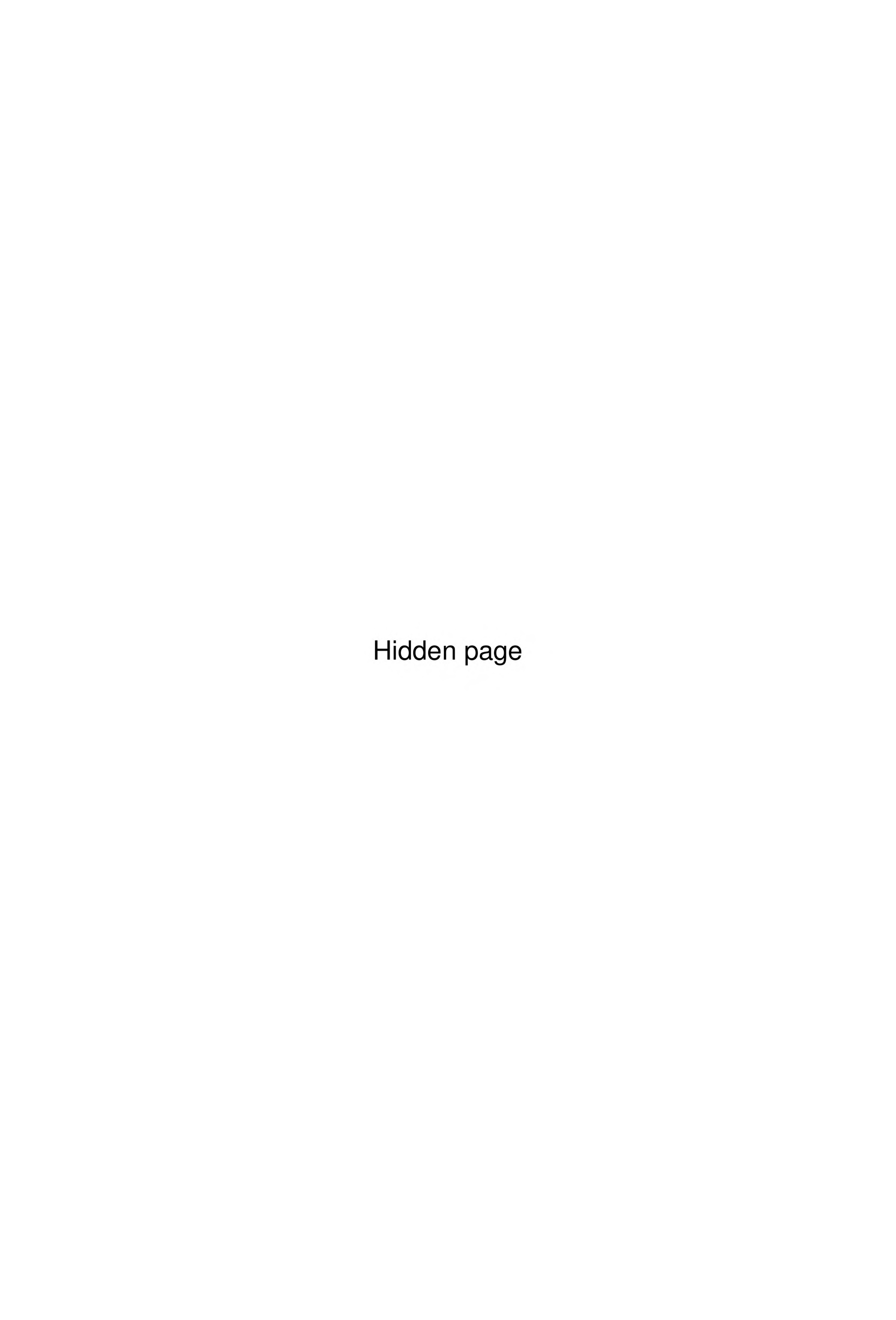
B. Indicateurs colorés

Certains colorants ont la propriété de changer de coloration en fonction du pH. Ce sont des indicateurs colorés.

1. Phénolphtaléine

La phénolphtaléine est obtenue par chauffage, en présence d'une catalyse acide (H_2SO_4 concentré), d'anhydride phtalique et de phénol. Le mécanisme implique deux SE successives. Les deux carbonyle de l'anhydride phtalique s'activent mutuellement, ce qui favorise la formation de la première particule E^+.


Hidden page


Hidden page

SO_3/pyridine — sulfonation

$CH_3COO^{\ominus}$ $^{\oplus}NO_2$ — nitration par l'acétate de nitronium

X_2 — halogénation

BF_3 ou $SnCl_4$ — acylation selon Friedel et Craft

$C_6H_5-N^{\oplus}\equiv N$ $X^{\ominus}$ — diazocopulation

Aminométhylation de Mannich

Fig. 31.3.
Réactions de substitution électrophile, le pyrrole donne des SE supplémentaires.

B. **N-alkylation du pyrrole**

L'anion résultant de l'arrachement du proton de l'azote par une base est susceptible de réaliser une SN avec les dérivés halogénés.



Fig. 31.4.
Alkylation de l'azote du pyrrole.

II. Synthèse et réactivité de l'indole

A. Synthèse indolique de Fischer

Le chauffage de phénylhydrazine et d'une cétone en présence d'un catalyseur acide (chlorure de zinc) conduit à un indole. Dans la première étape, il se forme une phénylhydrazone qui se cyclise par un processus concerté.

Fig. 31.5.
Mécanisme de la synthèse indolique de Fischer.

B. Substitutions électrophiles de l'indole

1. Position de substitution dans les SE

L'étude des formes mésomères permet de prévoir la position de SE. Seules les formes mésomères où l'aromaticité du noyau benzénique est maintenue ont du poids.
Le complexe σ où E est en β est le plus stable.

Fig. 31.6.
Orientation des SE de l'indole.

2. Principales SE de l'indole

L'indole est très réactif dans les SE. Les SE sont les mêmes que dans le cas du pyrrole; la réaction de Mannich est très utilisée.

A. Basicité

La pyridine est basique (acide conjugué : pKa = 7,5).

■ *La pyridine est utilisée comme base et solvant lors des estérifications par réaction d'un alcool avec un chlorure d'acide. Ainsi les tosylates sont obtenus par addition du chlorure de paratoluènesulfonyle à une solution d'un alcool en solution dans la pyridine.*

Fig. 31.9.
Présence du doublet de l'azote dans l'orbitale sp^2 de l'azote.

B. Substitution électrophile de la pyridine

Les SE sont difficiles, la position 3 est la moins défavorisée.

Fig. 31.10.
SE en position 3 (β).

C. Substitution nucléophile de la pyridine et de dérivés halogénés (SN_A)

La pyridine réagit avec l'amidure de sodium selon la réaction de Tchichibabine.

Fig. 31.11.
Obtention de la 2-aminopyridine.

Le chlore des dérivés substitués en 2 est activé par la polarisation de l'hétérocycle.

■ *La 4-chloropyridine est nettement plus réactive que la 2-chloropyridine car le complexe de Meisenheimer est plus stable.*

Fig. 31.12.
SN_A des chloropyridines et hétérocycles dans lesquels l'halogène réagit par SN.

IV. Synthèse de la quinoléine

Dans la synthèse de Skraup de la quinoléine, on chauffe en milieu acide un mélange de glycérol, d'aniline et de nitrobenzène. Le glycérol subit une double déshydratation avec formation d'acroléine qui réagit avec l'aniline selon un mécanisme d'addition conjuguée. L'aminoaldéhyde se cyclise ensuite par une SE intramoléculaire. Après déshydratation, la dihydropyridine s'aromatise. Cette dernière étape est favorisée par le nitrobenzène qui se comporte comme un oxydant en donnant de l'aniline.

Fig. 31.13.
Synthèse de Skraup de la quinoléine.

VI. Hétérocycles diazotés pentagonaux et hexagonaux

De nombreux hétérocycles diazotés aromatiques sont présents dans des molécules biologiques.

pyrimidine imidazole purine pyrazine

Fig. 31.15. Principaux hétérocycles diazotés aromatiques.

Les bases pyrimidiques et puriques sont des constituants des acides nucléiques.

Uracile U
Thymine T
Cytosine C
Adénine A
Guanine G

Fig. 31.16. Structure des bases pyrimidiques et puriques : A, T, G et C sont des constituants de l'ADN ; A, U, G et C sont constituants de l'ARN.

VII. Hétérocycles oxygénés

Les végétaux contiennent fréquemment des chromones isoflavones et flavones. On rencontre également de nombreux dérivés partiellement hydrogénés : chromanone, flavanone... La génistéine présente dans le soja préviendrait l'apparition de certains cancers.

Fig. 31.17. **Exemple d'hétérocycles oxygénés.**

POINTS CLÉS

- Dans les hétérocycles aromatiques pentagonaux, furane, pyrrole, thiophène, un doublet de l'hétéroatome est délocalisé sur les sommets du cycle. Cette délocalisation favorise les SEA.
- La pyridine est peu réactive dans les SEA, mais plus réactive dans les SNA.

32 Dérivés soufrés

I. Définition
II. Réaction des thiols et sulfures

I. Définition

On distingue divers produits différents par le degré d'oxydation du soufre.

$R-S-H$ thiols

R^1-S-R^2 sulfures ou thioéthers

$R-S-S-R$ disulfures

$R^1-S(=O)-R^2$ sulfoxydes

$R^1-SO_2-R^2$ sulfones

R^1-SO_2-OH acides sulfoniques

Fig. 32.1.
Formules des principales molécules soufrés.

Les sulfoxydes sont chiraux lorsque le soufre porte deux groupements R^1 et R^2 différents.

II. Réaction des thiols et sulfures

L'atome de soufre, plus volumineux, est plus polarisable que celui de l'oxygène.

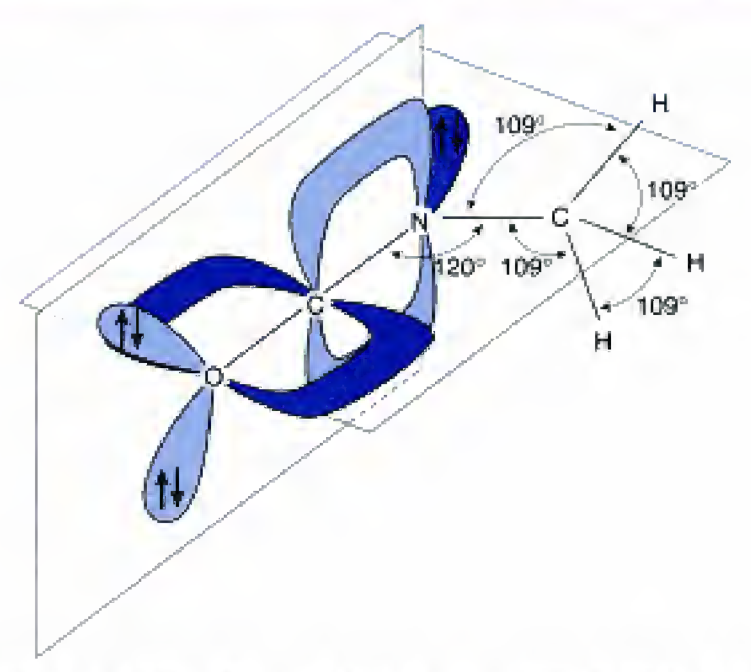
A. Acidité

Les thiols présentent une acidité supérieure à celle des alcools pKa = 10,5 (alcools pKa = 15).
Les thiolates formés en présence de base sont très nucléophiles. Ils réagissent avec les dérivés halogénés pour former des disulfures.

$$R^1-S-H + NaOH \longrightarrow R^1-S^{\ominus}\ Na^{\oplus} \xrightarrow{R^2-Br} R^1-S-R^2$$

Fig. 32.2.
Mobilité des protons des thiols et formation des thioéthers.

L'atome de carbone et ses liaisons – Chapitre 1



On remarque que les électrons π des liaisons C=O et C=N sont dans deux plans perpendiculaires entre eux. Les électrons π de la liaison N=C sont dans le même plan que les deux doublets de l'oxygène. État d'hybridation des atomes C : sp, O et N : sp², CH_3 : sp³.

On peut proposer le raisonnement simple suivant.

Le point de départ est la prise en compte de la valence des éléments : Carbone : 4 ; Oxygène : 2 ; Azote : 3. En conséquence, d'après la formule CH_3-NCO :

– L'oxygène ayant deux liaisons et pas d'autre substituant, cela signifie qu'il forme une double liaison avec le carbone : C = O.

– Le carbone ayant quatre liaisons au total, la seule possibilité est alors qu'il présente également une double liaison avec l'azote : C = N.

– Comme dans une double liaison (1σ + 1π), il faut pour la liaison π une orbitale p, le carbone doit donc comporter deux orbitales p, ce qui implique que le carbone est hybridé sp et qu'*une partie* de la molécule est linéaire (angle de 180°).

– Enfin, l'azote forme sa troisième liaison avec le C du CH_3 qui, ayant quatre substituants, est hybridé sp³.

Nomenclature et représentation spatiale des molécules – Chapitre 2

1. 2[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)phényl]acétamide. L'amide est la fonction principale car située plus haut dans le classement des fonctions par ordre de préséance. La chaîne principale est l'acétamide. Le groupement acétyle correspond à CH_3CO ; c'est un cas particulier des groupements acyles RCO.

2. A.

3. 6-(N-acétylamino)-hexanoate de sodium.

H N O ONa O

acide 5-éthylidène-2-hydroxy-3,3-diméthyl-hexanedioïque.

4. 3-bromo-4-méthylhexan-2-one.

5.

$H_3C-CH-CH_2-C\equiv N$ (CH portant $CH_2-O-CH_2-CH_3$)

6.

A : fonction alcool et fonction amine.
Nom de **A** : 4-diméthylaminobutan-1-ol.
B : fonction ester et fonction cétone.
Nom de **B** : 3-oxo-4-propyl-heptanoate d'éthyle.
C : fonction cétone et fonction dérivé halogéné.
Nom de **C** : 2,2,6,6-tétrachlorocyclohexanone.

Conformations – Chapitre 3

1. D, seul 3 comporte un méthyle (carbone en avant) entre 2 méthyles (carbone en arrière).

2. D. Il s'agit de la seule représentation où les groupements les plus volumineux sont antipériplanaires.

Stéréoisomérie – Chapitre 4

1.

2. BCE.

3. Le composé C est (2R,3S).

Commentaire : représentation de C dans la même conformation que dans le Fischer.

$COOCH_3$ CH_2CH_3 HO H OH H

4. Cet allène n'admet pas de plan de symétrie ; il est chiral.

Configuration absolue : aS.

5.

a Br C H CBr_3 Cl c b

H_3C H C C Br CH_3

Br>Cl>CBr_3>H

S

Br>CH_3 et CH_3>H

Z

6.

H Br CH_3 H O H Cl O

H Br CH_3 H O Cl O H

COOH Cl H Br H CH_3

7.

Énantiomères : A.

Tautomères : B, D.

8.

Le produit **A** est de configuration absolue 1R,2R ; il s'agit donc d'un énantiomère like (lk). Il est plus facile de lire la configuration de **A** sur la représentation à droite obtenue par rotation dans laquelle les H sont placés en arrière.

Cl H F F H Cl rotation A F Cl H H Cl F

Pour qu'une molécule soit chirale, il faut que toutes ses conformations soient chirales. Une conformation de **B** possède un plan de symétrie. Pour le montrer, on effectue une rotation de l'un des carbones par rapport à l'autre (celui de droite dans l'exemple ci-contre). Cette rotation correspond à une permutation circulaire des substituants du carbone de droite.

Cl F F H H Cl rotation B Cl Cl F H H F

δ (déplacementchimique en ppm)	multiplicité	intégration	attribution
0,90	t	3 H⁻	$C\underline{H_3}$–CH_2
1,65	d	3 H⁻	$C\underline{H_3}$–CH–Br
1,70	p (quintuplet)	2 H⁻	CH_2
4,10	h (hexuplet)	1 H⁻	CH–Br

Attention ! Lors de l'attribution, on doit clairement indiquer le voisinage des signaux des méthyles afin que l'attribution ne soit pas ambiguë.

3. 2-Bromopropanoate d'éthyle : CH_3-CHBr-$COOCH_2CH_3$. Le déplacement chimique de 4,20 pour le CH_2 permet de trancher avec la formule de l'isomère $CH_3CH_2COOCHBrCH_3$.

Mécanismes des réactions en chimie organique – Chapitre 8

1.

HBr, conditions ioniques → **A** (Br) ; $HO^{\ominus}$ $Na^{\oplus}$ → **B** (O–H)

Mécanisme de formation de ***A***

Les conditions de l'addition de l'acide bromhydrique sont ioniques : solution d'acide bromhydrique à l'obscurité et en l'absence de peroxydes.

L'orientation de la réaction est donc déterminée par la stabilité du carbocation intermédiaire. Les carbocations secondaires sont plus stables que les primaires en raison des effets inducteurs donneurs (+I) des groupements alkyles. Dans cet exemple, le carbocation est également stabilisé par conjugaison avec le noyau aromatique.

Mécanisme de formation de ***B***

Comme l'équation de vitesse de la réaction de substitution nucléophile est de la forme V = k[A] on en déduit que la réaction est d'ordre 1. Les halogénures secondaires réagissent selon les cas (nature de l'halogénure, nucléophile, conditions utilisées) par SN_1, par SN_2 ou un mélange de SN_1 et de SN_2. La stabilisation du carbocation intermédiaire par mésomérie devrait permettre de prévoir l'ordre de la réaction.

Les spectres RMN de **A** et de **B** se ressemblent :

Dans les deux cas, on note la présence d'un enchaînement CH-CH_3 : quadruplet correspondant à un proton couplé au méthyle sous forme de doublet.

Dans le spectre du produit B, le singulet à 1,95 est échangeable par D_2O.

RMN de A

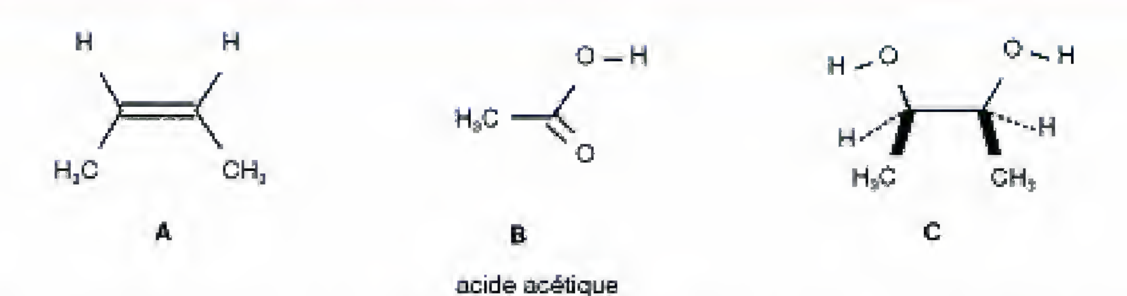
Déplacement chimique δ ppm	Multiplicité	Intégration	Attribution
2,05	d	3	CH_3
5,30	q	1	CH
7,35	s	5	C_6H_5

RMN de B

Déplacement chimique δ ppm	Multiplicité	Intégration	Attribution
1,50	d	3	CH_3
1,95	s	1	OH
4,85	q	1	CH
7,20	s	5	C_6H_5

Hydrocarbures éthyléniques ou alcènes – Chapitre 10

1.

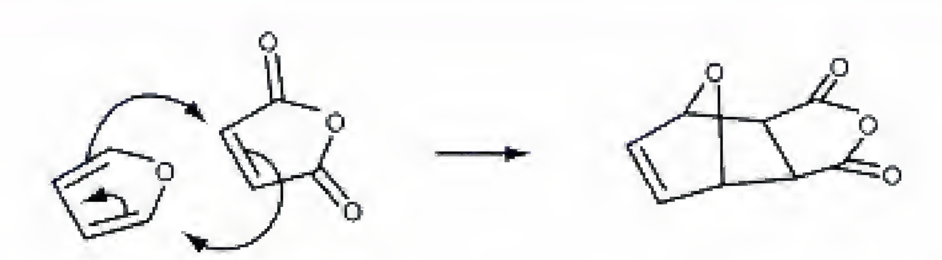


La formation d'une seule molécule d'acide indique que A n'est pas le 1-butène car il se serait formé 2 acides : acide propanoïque et acide formique. A est donc un 2-butène (but-2-ène). L'addition de $KMnO_4$ dilué est une cis-addition donc A est le (Z)-but-2-ène car le stéréoisomère E aurait donné un racémique like.

2. E. Les 2 énantiomères formés sont lk : 2R,3 R et 2S,3S.

Diènes – Chapitre 11

1.



2. La synthèse est une réaction de Diels et Alder entre le buta-1,3-diène et le fumarate de méthyle : (2E)-butèn-dioate de méthyle.

La stéréochimie est une cis-addition pour les 2 réactifs.

Dans ce schéma, le diène et le diénophile (molécule qui réagit avec les diènes) sont situés dans 2 plans parallèles horizontaux et perpendiculaires au plan de la feuille. On observe que les 2 liaisons formées entre le diène et l'éthylénique sont du même côté de chaque plan. Ainsi, les 4 groupements de l'éthylénique sont repoussés vers le bas.

Il se forme un racémique.

Alcynes ou acétyléniques – Chapitre 12

1.

$H_3C-C\equiv C-H \xrightarrow{NaNH_2} H_3C-C\equiv C-Na \xrightarrow{H_3C-I} H_3C-C\equiv C-CH_3$ (But-2-yne) $\xrightarrow{H_2,\ Pd/BaSO_4}$ (Z)-$H_3C-CH=CH-CH_3$

2. Action de l'acide sulfurique dilué en présence de sulfate mercurique : H_2SO_4, $HgSO_4$ (réactif de Deniges). Il se forme la cétone conjuguée avec le groupement phényle.

Dérivés halogénés – Chapitre 13

1.

A : (2S,3S)-3-bromo-3,4-diméthylhexane $\xrightarrow{\text{base forte, } E_2}$ B $\xrightarrow{Br_2}$ C ; rotation autour de la liaison 3-4

L'action d'une base forte entraîne une E_2 dans laquelle les 2 groupements qui s'éliminent sont en position antipériplanaire. L'éthylénique B, de configuration absolue E additionne Br_2 selon un mécanisme de trans-addition électrophile pour former C qui, dans l'une de ces conformations, présente un plan de symétrie. Le produit C est donc achiral, il est de configuration relative méso.

L'hydrogène mobile de la fonction phénol en 3 est arraché par le carbanion organométallique. Il est donc nécessaire d'utiliser au moins 2 équivalents d'organomagnésien pour que la réaction soit totale. On remarque que l'addition sur le carbonyle en 17 est réalisée du côté le moins encombré, ce qui explique la stéréochimie de l'addition. L'organométallique est volumineux en raison de son association avec les molécules de solvant. Il attaque sur la face du cycle opposée à celle qui porte le méthyle 18.

Éthers oxydes – Chapitre 17

1. L'acide paratoluènesulfonique catalyse la formation d'un carbocation stabilisé par les effets + M des phényles.

Dans cette réaction, $CH_3C_6H_4SO_3H$ est ajouté en petite quantité : quantité catalytique.

2.

A

B

C

+ MgClOH

Époxydes – Chapitre 18

1. C.

Amines – Chapitre 20

1. Les affirmations B et C sont exactes.

Ammoniums quaternaires – Chapitre 21

1.

X : $CH_3CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-\overline{N}H_2$ $\xrightarrow{ICH_3}$ $CH_3CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-N^{\oplus}(CH_3)_3$ $I^{\ominus}$

$\xrightarrow{AgOH}$

A : $CH_3CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_2-H)-N^{\oplus}(CH_3)_3$ $\quad OH^{\ominus}$ $\quad Ag^{\oplus}$ $I^{\ominus}$

Élimination d'Hofmann
(orientation anti-Zaitsef)

B : $CH_3CH_2-CH(CH_3)-CH=CH_2$ $+ H_2O$ $\quad |N(CH_3)_3$

1. O_3
2. Zn, H_2O

C : $CH_3CH_2-CH(CH_3)-CHO$ $+$ $H-CHO$ (méthanal)

Dérivés carbonylés : aldéhydes et cétones – Chapitre 22

1. L'ozonolyse ou l'action du permanganate de potassium concentré et à chaud conduit à une dicétone qui par crotonisation livre la cétone éthylénique.

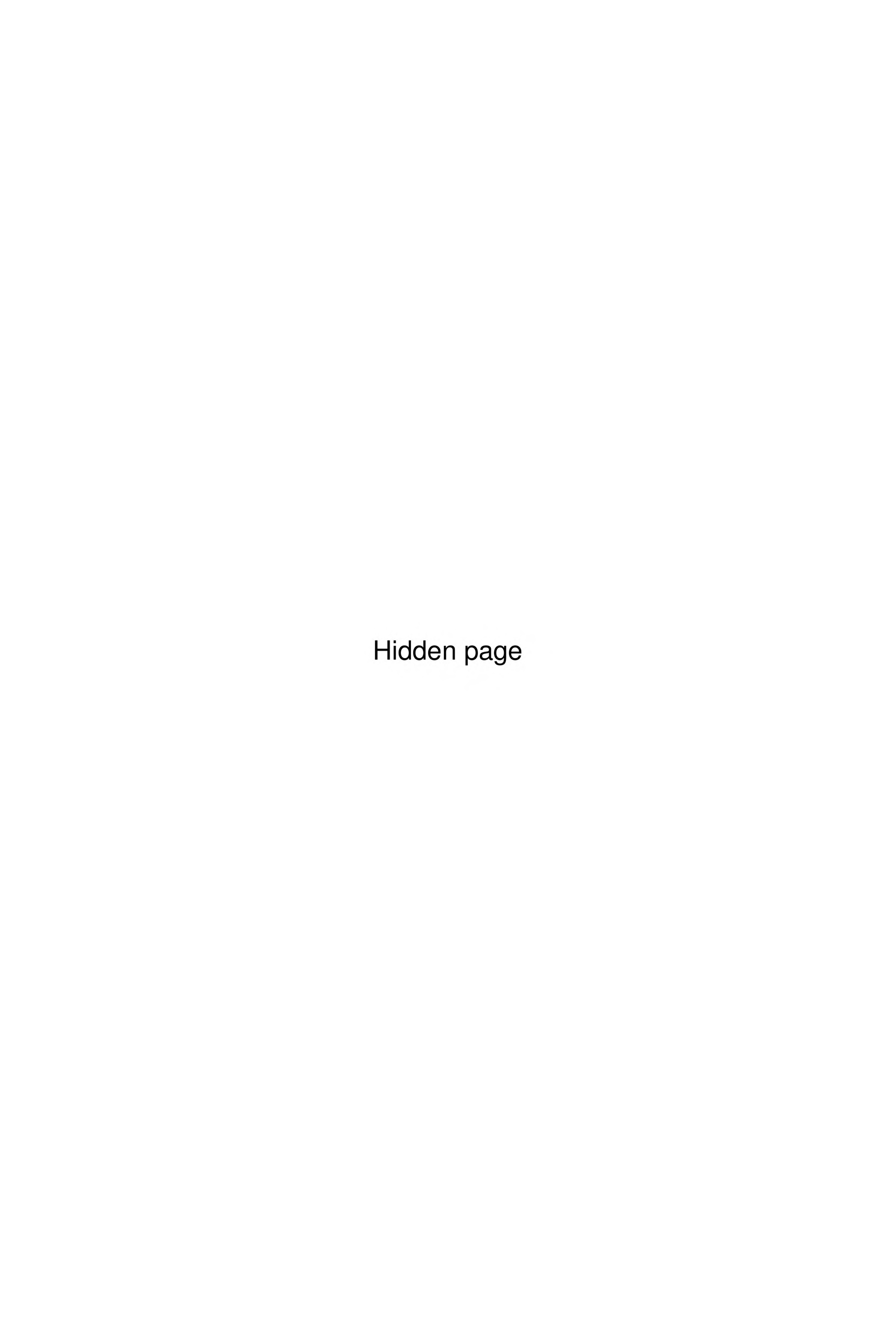
2.

3. Il s'agit d'une réaction de Cannizaro avec transfert d'hydrure intramoléculaire.

Dérivé de la fonction acide – Chapitre 24

1. La première étape est une addition conjuguée de l'amine sur l'acrylate d'éthyle.

L'hydrure d'aluminium lithium réduit le produit **A**. Il se forme 2 alcools : l'éthanol et le N-diméthylaminopropanol **B**. Le traitement du N-diméthylaminopropanol par le chlorure de thionyle conduit au dérivé chloré. Comme il se forme de l'acide chlorhydrique dans cette réaction, c'est le chlorhydrate de l'amine chlorée qui est isolé. L'hydroxyde de sodium libère l'amine chlorée **D** de son sel.


Hidden page

c) Synthèse de **C** :

CH$_3$ O O O O CH$_3$ O CH$_3$ O O CH$_3$ O H H O CH$_3$ O O CH$_3$ O **C**

On forme **C** par une double réaction de Michael.

Le produit **C** formé est un racémique, un seul des énantiomères est représenté. La position du groupement ester méthylique est déterminé par l'encombrement stérique ($COOCH_3$) se trouve du côté le moins encombré (même côté que le C = O).

3. Le principe de cette réaction s'apparente au procédé au phtalimide utilisé dans la synthèse des amines primaires : le groupement SO_2, fortement attracteur, permet la formation de l'anion sur l'azote.

O NH$_2$ NaOBr → NH$_2$ + CO_2 (dégradation d'Hofmann)
A

Cl–S(O$_2$)–Ph

B NaOH → **C** (Na ⊕) ; I → **D** + NaI

HCl dilué, chauffage

chlorhydrate de diéthylamine **E**

4

chauffage EtONa ; NaOH diluée ; O Na

2.

D = R-glycéraldéhyde

C chiral

B

E achiral

A

3.

A et C sont de série D.

C

D lk: 2S,3S

C

B

A

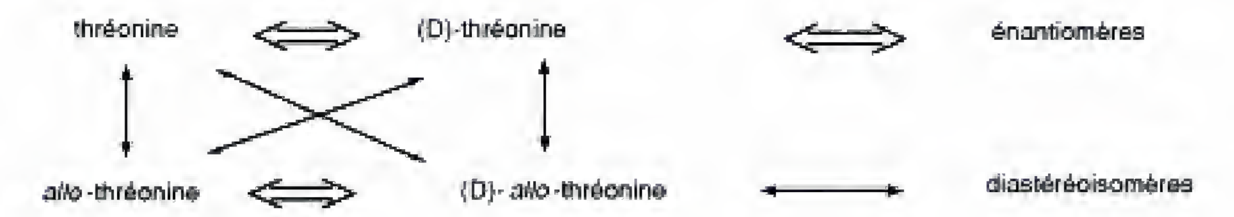
4. Le L-glucose est l'énantiomère du D-glucose.

Amino-acides – Chapitre 28

1.

	thréonine	(D)-thréonine	*allo*-thréonine	(D)-*allo*-thréonine
	2S, 3R	2R, 3S	2S, 3S	2R, 3R
série	L	D	L	D

La série des amino-acides est déterminée, sur la représentation de Fischer, par la position de la fonction amine par rapport à la chaîne carbonée.



Peptides – Chapitre 29

1.

A

HCl

B

$H_3N^{\oplus}$ $Cl^{\ominus}$ + CO_2 +

2. La fonction aldéhyde est d'une manière générale plus réactive que l'ester et dans le cas de glyoxylate d'éthyle, le groupement ester augmente la réactivité de l'aldéhyde par son effet attracteur. En conséquence, l'addition de l'organomagnésien est régiosélective et affecte uniquement l'aldéhyde si on additionne le magnésien au glyoxylate d'éthyle.

Br Mg MgBr 1) 2) H_2O

C + C'

CrO_3

D

Représentation de Fischer de C et C'.

COOEt H OH — COOEt HO H

C (2R) C' (2S)

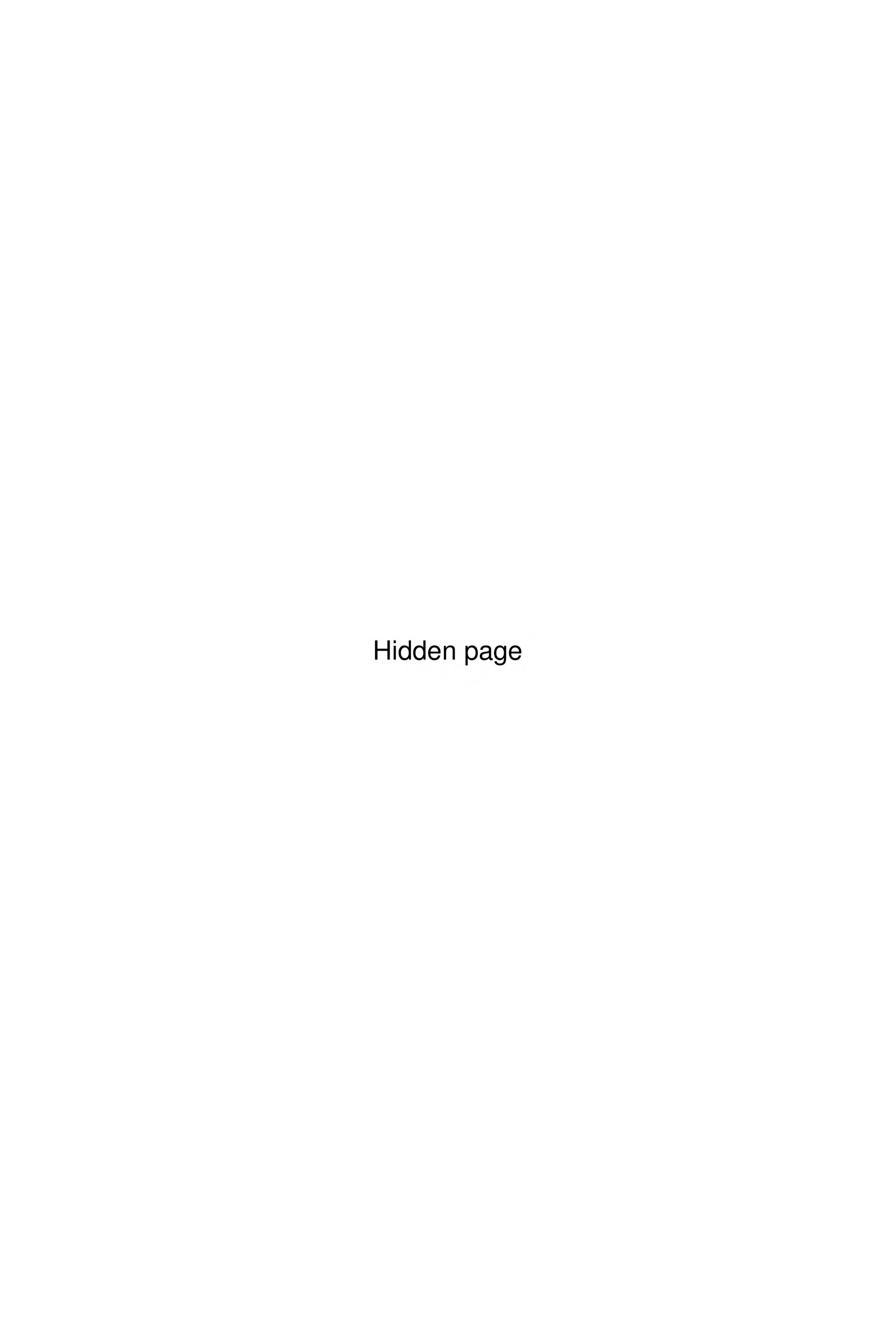
3. La formation des imines E et F est réalisée à pH légèrement acide ce qui constitue un compromis. En effet l'attaque nucléophile de l'amine nécessite la présence du doublet sur l'atome d'azote. L'étape de déshydratation est catalysée par les protons.

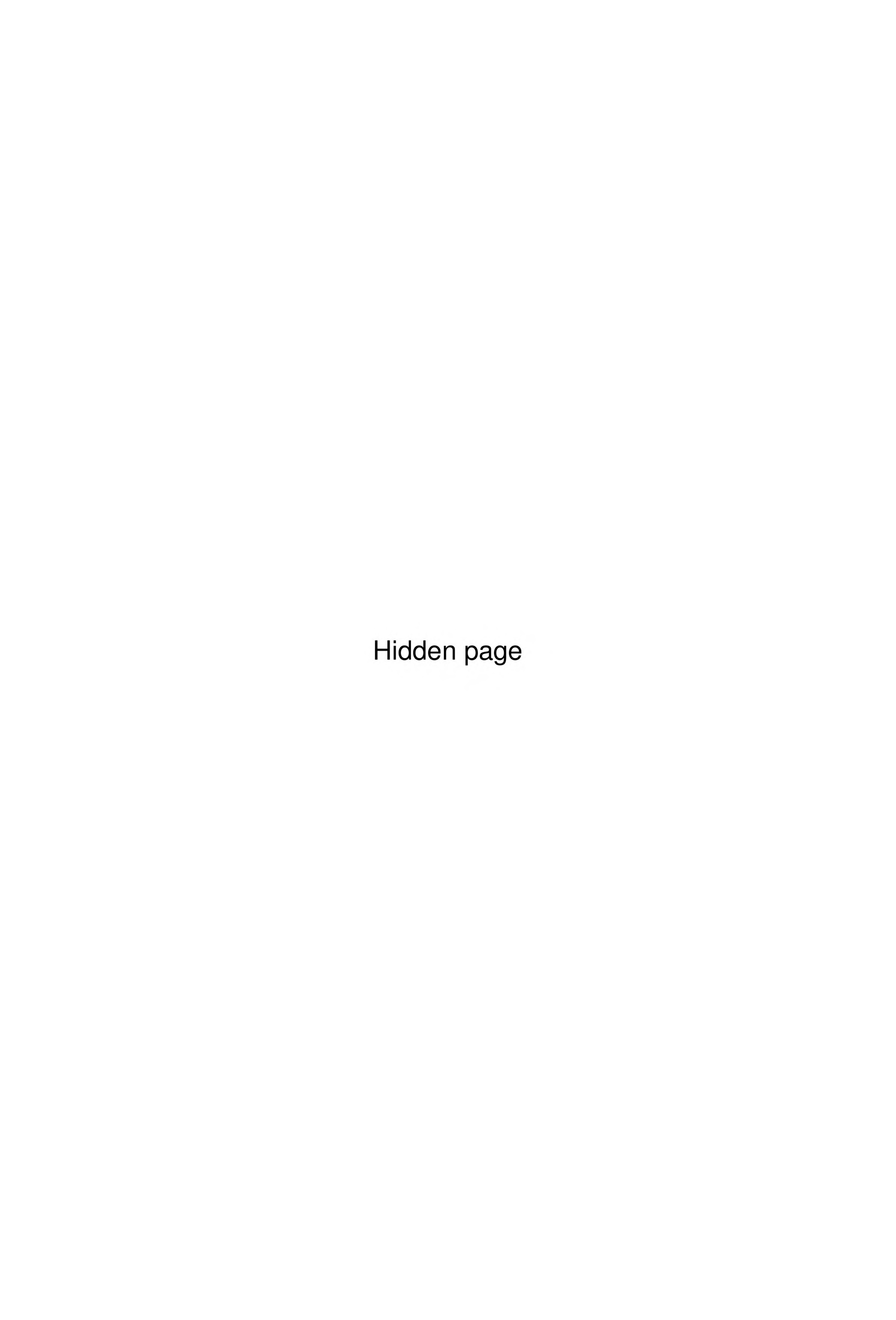
B $\xrightarrow[\text{partielle}]{\text{neutralisation}}$ H_2N … $\xrightarrow{D}$ F (Configuration Z) + E (Configuration E)

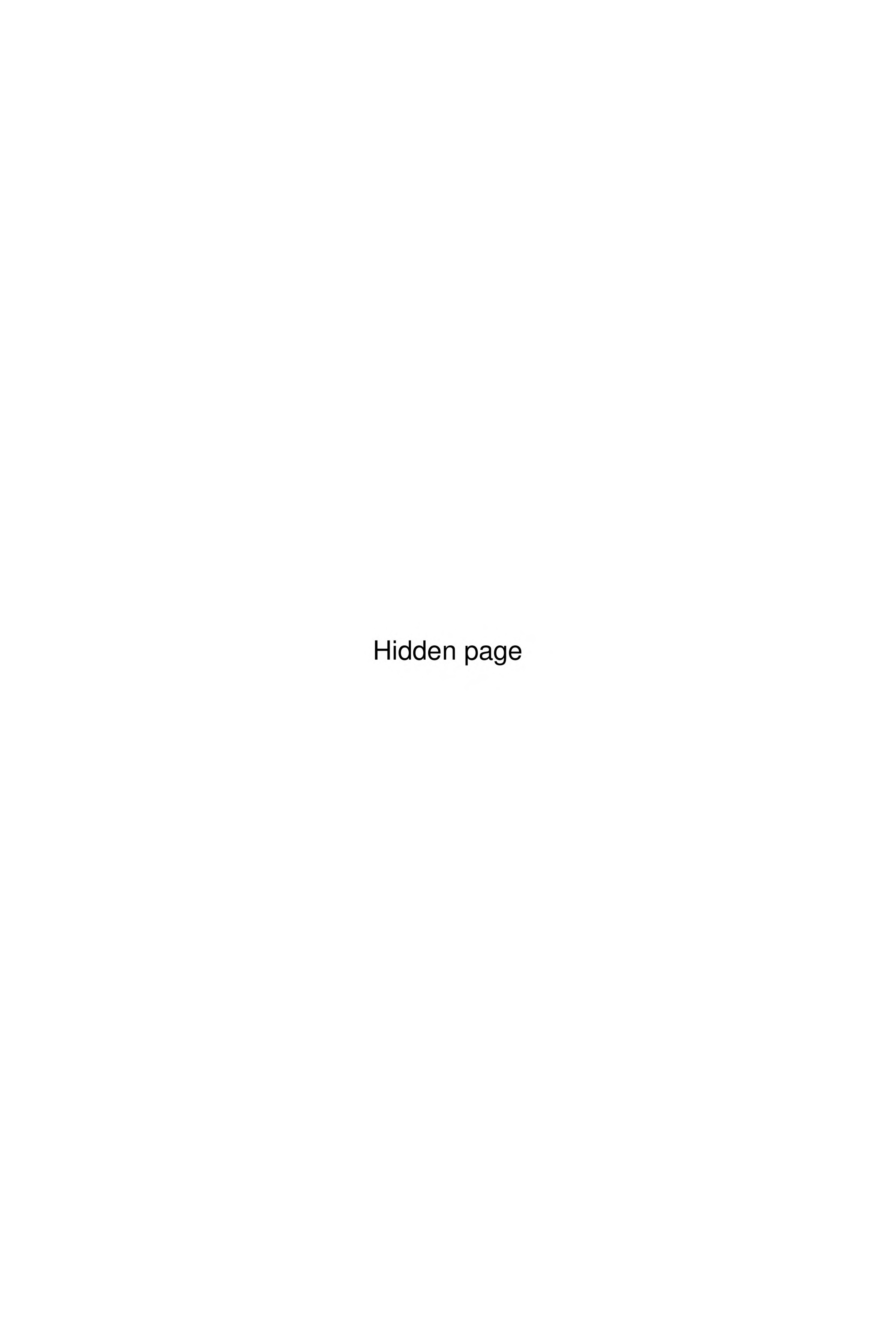
Lors de l'hydrogénation catalytique, le groupement ester benzylique est clivé avec libération de toluène. Simultanément, la fonction imine est réduite ; on obtient un mélange de 2 diastéréoisomères G et H qui sont séparés par différence de solubilité.

E + F $\xrightarrow[\text{Pd-C}]{2\ H_2}$ G + H + $C_6H_5CH_3$

Index


Hidden page


Hidden page


Hidden page

PHARMA 1

ABRÉGÉS

Chimie organique

H. Galons

L'OUVRAGE

Cet ouvrage est d'abord conçu pour guider l'étudiant dans son apprentissage de la chimie organique. Il a également pour but de l'accompagner au-delà de son premier cycle en lui permettant de retrouver de nombreuses bases des disciplines biologiques à l'interface de la chimie. Cette interface s'élargit à mesure que se développe la connaissance, à l'échelle moléculaire, des phénomènes biologiques.

Dans la première partie, des généralités sur les structures des molécules sont détaillées afin de fournir des bases solides nécessaires à la compréhension des mécanismes rédactionnels. La réactivité des principales fonctions chimiques est ensuite présentée. La plupart des chapitres se terminent par des exercices corrigés, sélectionnés parmi les sujets d'examen de nombreuses universités.

Cette 3e édition renforce la première partie des généralités et prend en compte l'évolution des programmes depuis 2003 en incluant les progrès scientifiques les plus récents. De nouveaux exercices et compléments d'explications viennent également renforcer l'aspect didactique de cet abrégé.

LE PUBLIC

Cet ouvrage s'adresse plus spécifiquement aux étudiants de 1er cycle des études de médecine et de pharmacie. Plus généralement, il peut être utile aux étudiants de licences scientifiques, du CNAM et des préparations aux grandes écoles.

L'AUTEUR

Le professeur ***Hervé Galons*** *possède une double formation de pharmacien et de scientifique. Il dirige une équipe de recherche qui participe au développement de médicaments en relation étroite avec l'industrie pharmaceutique.*

978-2-294-07845-3

9 782294 078453